



THÈSE



En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par L'UNIVERSITE DE TOULOUSE III- PAUL SABATIER

Discipline ou spécialité : Chimie-Biologie-Santé

et du DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE SFAX

Présentée et soutenue par NAJAH ENNAJI

Le 04 Juillet 2011

Titre : *Dérivés de 2(1H)-pyrimidinones et d'isatogènes: synthèse, application de la chimie clic et activités biologiques*

JURY

Geneviève Baziard, Professeure, Université Paul Sabatier

Rachid El Gharbi, Professeur, Université de Sfax

José Marco-Contelles, Professeur, CSIC, Madrid

Fakher Chabchoub, Maître de Conférences, Université de Sfax

Jan Sudor, Maître de Conférences, Université Paul Sabatier

Ecole doctorale : *Sciences de la Matière*

Unité de recherche : *Pharmacochimie et pharmacologie pour le développement, PHARMA-DEV, UMR 152 IRD-UPS*

Directeur(s) de Thèse : *Fakher Chabchoub / Jan Sudor*

Rapporteurs : *José Marco-Contelles/ Rachid El Gharbi*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué par une direction en cotutelle entre l'Université de Sfax dans le laboratoire de Chimie Appliquée avec comme co-directeur de thèse Monsieur *Fakher Chabchoub* et l'Université de Toulouse dans le laboratoire Pharma-DEV avec comme co-encadreur de thèse Monsieur *Jan Sudor*. Je tiens à remercier mes encadreur qui, durant ces trois années, ont bien voulu diriger mes travaux de thèse en me faisant bénéficier de leurs expériences, de leurs compétences et de leurs encouragements.

Je tiens tout particulièrement à remercier Madame la Professeure *Françoise Nepveu* pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son groupe de recherche. Merci pour la confiance et l'aide qu'elle m'a accordées.

Je remercie tout particulièrement le Professeur Mansour Salem pour son aide inestimable, ses idées shadok et toutes les discussions scientifiques et techniques que nous avons eu.

Je voudrais remercier Messieurs le Professeur *Rachid El-Gharbi*, Monsieur le professeur *José Marco-Contelles* et Madame la professeure *Genevieve Baziard* d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Je remercie particulièrement *Romain Duval*, *Fethi Zribi*, *Hany Ibrahim* et *Pierre Perio* pour leurs aides.

Un grand merci également aux personnels administratifs du laboratoire du Toulouse. Je pense tout particulièrement à *Eliane Pelissou* et *Marie Agnes* pour leur sympathie et leur gentillesse.

Je remercie tous les membres passés et présents de nos deux laboratoires Dr *Mohamed Kossentini*, Dr *Mehdi Mssad*, Dr *Kamar Fourati*, Dr *Fatma Allouch*, *Salwa Hamzaoui*, *Wadih Baccari*, *Bochra Ben Saleh*, *Emna Maalej*, *Aida Chaker*, Dr *Karine Reybier*, Dr *Fabrice Collin*, *Armelle Montrose*, *Nihel Ibrahim*, *Thi Hoang Yen Nguyen*, *Thu Thi Vu*.

Je remercie tout particulièrement ma mère, mon père et mes frères qui m'ont soutenu pendant toutes les étapes de ma vie.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
I. LA CHIMIE CLIC, LES DERIVES TRIAZOLIQUES ET PYRIMIDINIQUES ET LES ISATOGENES	4
INTRODUCTION	4
I.1. LA CHIMIE CLIC : LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE AZOTURE-ALCYNE CATALYSEE PAR LE CUIVRE (I) (CuAAC).....	5
I.1.1. La CuAAC	5
I.1.2. Principaux systèmes catalytiques.....	6
I.1.3. Influence du solvant	7
I.1.4. Mécanisme réactionnel de la CuAAC	8
I.1.5. Mécanismes perturbateurs de la CuAAC	10
I.1.6. Chimie Clic par activation microondes.....	10
I.1.7. Synthèse "monotope"	11
I.1.8. L'azidophobie	13
I.2. LES DERIVES TRIAZOLIQUES	14
I.3. LES DERIVES PYRIMIDINIQUES	15
I.3.1. Synthèse des pyrimidines.....	15
I.3.2. Application de la CuAAC sur les dérivés pyrimidiniques.....	18
I.4. LES INDOLONE-1-OXYDES	19
I.4.1. Synthèse des isatogènes	20
I.4.2. Activité biologique des isatogènes.....	22
CONCLUSION	23
II. DERIVES DE 2(1H)-PYRIMIDINONES : SYNTHESE, REACTIVITE VIA LA CHIMIE CLIC ET ACTIVITES BIOLOGIQUES.....	26
INTRODUCTION	26
II.1. SYNTHESE DES DERIVES DES 6-AMINO-5-CYANO-2(1H)-PYRIMIDINONES 3	26
II.1.1. Action des amines primaires aromatiques sur les dérivés des 2,2-dicyanovinylcarbammates d'éthyle.....	26
II.1.2. Analyse structurale.....	29
II.2. CYCLOADDITION VIA LA REACTION DE CHIMIE CLIC.....	32
II.2.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire des dérivés éthylnyles du 2(1H)-pyrimidinone avec les azides A ₁ , A ₂ , A ₃	33
II.2.2. Synthèse d'azido-benzylidene-thiazolopyrimidine (Azido-BTP)	35
II.2.3. Synthèse de dimères de 2(1H)-pyrimidinones basée sur la Chimie Clic.....	35
II.3. ACTIVITES BIOLOGIQUES	36
CONCLUSION	38
III. DERIVES D'ISATOGENES : SYNTHESE, REACTIVITE VIA LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES	40
INTRODUCTION	40
III.1. SYNTHESE DES DERIVES D'O-NITROPHENYLACETYLENE.....	40
III.2. SYNTHESE DES DERIVES DU BIS-(2-(2-NITROPHENYL)ETHYNYL)BENZENE.....	43
III.3. SYNTHESE DU 4-CHLORO-1-(2-(4-ETHYNYLPHENYL)ETHYNYL)-2-NITROBENZENE	43
III.4. SYNTHESE DES BIS-ISATOGENES.....	44

III.5. SYNTHÈSE DU 6-CHLORO-2-(4-ETHYNYLPHENYL)-ISATOGENE	45
III.6. APPLICATION DE LA CHIMIE CLIC AUX DÉRIVÉS ETHYNYLES D'ISATOGENES	45
III.7. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	46
CONCLUSION	49
CONCLUSION	51
PARTIE EXPERIMENTALE	54
1. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	54
1.1. Appareillage.....	54
1.2. Chromatographies.....	55
2. SYNTHÈSE ORGANIQUE ET CARACTÉRISATION PHYSICO-CHIMIQUE	55
2.1. Synthèse des dérivés de 2(1H)-pyrimidinone	55
2.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués	64
2.3. Synthèse de dimères de 2(1H)-pyrimidinones	72
2.4. Synthèse des dérivés du bis-(2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzène	77
2.5. Synthèse du 4-chloro-1-(2-(4-ethynylphenyl)ethynyl)-2-nitrobenzene	80
2.6. Synthèse des bis-isatogènes	80
2.7. Synthèse du 6-chloro-2-(4-ethynyl-phenyl)-isatogène	83
3. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	83
3.1. Mesure in vitro de l'inhibition de la croissance de Plasmodium falciparum.....	83
3.2. Étude de la cytotoxicité in vitro	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	87
ANNEXES	94

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

δ_H : Déplacement chimique du proton
 δ_C : Déplacement chimique du carbone
 J : Constante de couplage
 λ : Longueur d'onde.
 m/z : Rapport masse/charge atomique
AcOEt : Acétate d'éthyle.
AcOH : Acide acétique.
ADN : Acide Désoxyribonucléique.
Ar : Aryle.
Asc-Na : Ascorbate de sodium.
CC₅₀ : concentration de cytotoxicité 50%.
CCDC : Cambridge Crystallographic Data Centre.
CCM : Chromatographie sur Couche Mince.
CPBA : Acide 3-chloroperoxybenzoïque.
CuAAC : Cycloaddition entre un Azoture-Alcyne catalysée par le Cuivre (I).
DCM : Dichlorométhane.
DIPEA : *N,N*-Diisopropylethylamine.
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité.
DMF : Diméthylformamide.
DMSO : Diméthylsulfoxyde.
DMSO-*d*₆ : Diméthylsulfoxyde deutéré.
éq : équivalent.
ESI : Electrospray (ionisation par électronébulisation).
GC : Chromatographie en phase Gazeuse.
HMPT : Hexaméthylphosphoramide.
CI₅₀ : Concentration d'Inhibition 50%.
IR : Infrarouge.
LC-MS : Chromatographie liquide couplée à un spectrométrie de masse.
MCF-7 : Cellules humaines mammaires.
nM : Nanomolaire.
Nu : Nucléophile.
Pf : *plasmodium falciparum*.
PhCl : Chlorobenzène.
Ppm : Partie par millions.
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.
RNA : Acide ribonucléique.
R_f : Rapport Frontal.
RX : Rayons X.
TA : Température ambiante.
TBTA : Tris-(benzyltriazolylmethyl)amine.
*t*BuOH : Tertibutanol.
TEA : Triéthylamine.
T_f : Température de fusion.
THF : Tétrahydrofurane.
 μ M : Micromolaire.
UV : Ultra-violet.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La *chimie clic* est un concept introduit par Barry Sharpless en 2001, décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes. Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen qui est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre la fonction azide et la fonction alcyne conduisant à la formation du cycle triazole. Il s'agit d'une cycloaddition [4+2] qui procède de manière similaire à la réaction de Diels-Alder. Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement le régioisomère 1,4. Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines.

Le premier chapitre de ce mémoire présente une revue bibliographique sur la *chimie clic*, les dérivés triazoliques et pyrimidiniques et sur les indolones-1-oxydes.

Dans le deuxième chapitre la synthèse des dérivés des 2(1*H*)-pyrimidinones de la famille de la cytosine est rapportée. Ces composés constituent une famille de produits qui occupe une place importante dans la chimie des hétérocycles azotés. Nous avons ensuite étudié la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) pour la réactivité des dérivés éthyngyles des 2(1*H*)-pyrimidinones synthétisées vis-à-vis des différents azides, afin d'aboutir à de nouveaux composés triazoliques disubstitués. Enfin, les propriétés biologiques, activités antiplasmodiales et cytotoxicité, des produits synthétisés ont été examinées.

Le troisième chapitre est consacré à la préparation de nouvelles nitrones de type indol-3-one-1-oxyde, plus couramment appelées isatogènes. Ensuite la cycloaddition 1,3-dipolaire des éthyngyles d'isatogènes a été étudiée. Les propriétés biologiques des nouveaux dérivés ont été examinées sur un modèle *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

Nous détaillons, dans le quatrième et dernier chapitre, les protocoles expérimentaux de préparation des nouveaux composés ainsi que leur caractérisation.

CHAPITRE I
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LA CHIMIE CLIC, LES DERIVES TRIAZOLIQUES ET PYRIMIDINIQUES ET LES ISATOGENES

Introduction

La recherche de réactions chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Forts de cette idée, Sharpless et *al.* introduisent en 2001 le concept de la *chimie clic* ayant pour objectif de développer une large gamme de blocs sélectifs, modulables et facilement assemblables pour un large champ d'applications [1]. Selon cette première définition, la *chimie clic* englobe les réactions répondant à une série de critères précis rappelés sur la Figure 1.

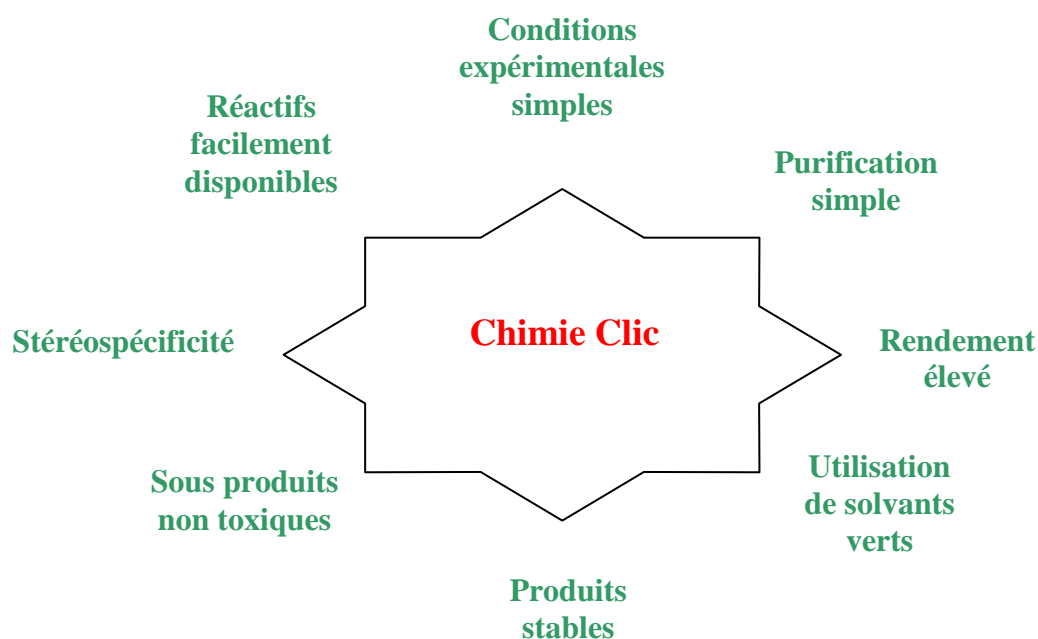


Figure 1. Critères définissant une réaction de *Chimie Clic*.

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction ($> 20 \text{ Kcal mol}^{-1}$) afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réactions de *chimie clic* telles que les cycloadditions d'espèces insaturées (1,3-dipolaire, Diels-Alder), certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles), ou les additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation, aziridination, addition de Michaël) [1].

Cependant, ces dernières réactions ont rapidement été éclipsées par la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC) simultanément découverte en 2002 par les équipes de Meldal et Sharpless [2, 3]. Sa simplicité et sa fiabilité

en font rapidement le « must » des réactions de *chimie clic*. Ainsi, les recherches en *chimie clic* de ces dernières années sont principalement consacrées à cette dernière réaction qui concentre la grande majorité des publications du domaine. Elle est si efficace qu'elle est désormais devenue un outil incontournable aussi bien pour les biologistes que pour les organiciens ou les chimistes des matériaux.

Dans un premier temps nous allons explorer la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le Cu(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC). Une revue bibliographique sur les dérivés triazoliques et pyrimidiniques sera présentée. Enfin un aperçu bibliographique concernant les indolone-1-oxydes sera donné dans la dernière partie.

I.1. La *Chimie Clic* : la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture-alcyne catalysée par le Cuivre (I) (CuAAC)

I.1.1. La CuAAC

Une analyse comparative de la littérature montre que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne vrai et un azide, conduisant à la formation d'un 1,2,3-triazole, est l'exemple le plus rencontré de *chimie clic*. Pour ce type de réaction, les azides et les alcynes se sont révélés être des groupes fonctionnels stables pour une large gamme de conditions réactionnelles ainsi que dans les conditions biologiques. Un dérivé triazolique peut être ainsi obtenu facilement dans des conditions douces, de manière irréversible. Toutefois, probablement en raison de la mauvaise réputation des dérivés azidés [1, 4] (azides métalliques sensibles aux chocs, voire explosifs pour certains azides organiques), les chimistes se sont détournés de ce groupement organique et n'ont que peu exploité ses potentialités jusqu'à une période récente.

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless *et al.* [3] et de Meldal *et al.* [2] sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition-1,3, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé.

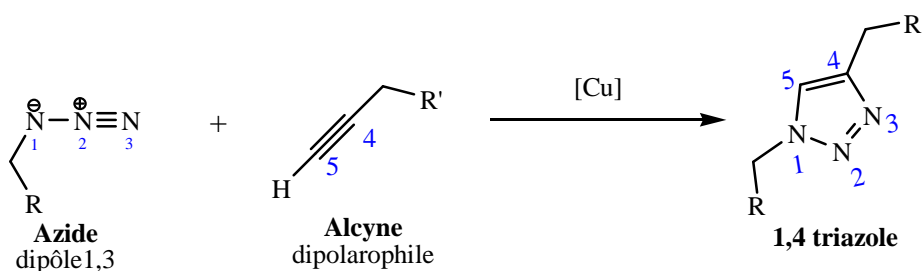


Figure 2. Cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne de Huisgen.

I.1.2. Principaux systèmes catalytiques

Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes permettant d'obtenir des ions Cu(I) dans le mélange réactionnel.

a) Réduction *in situ* de sels de Cu(II)

La réduction *in situ* des sels de cuivre(II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou d'acétate de cuivre ($[\text{Cu}(\text{OAc})_2]$), est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (Figure 3).

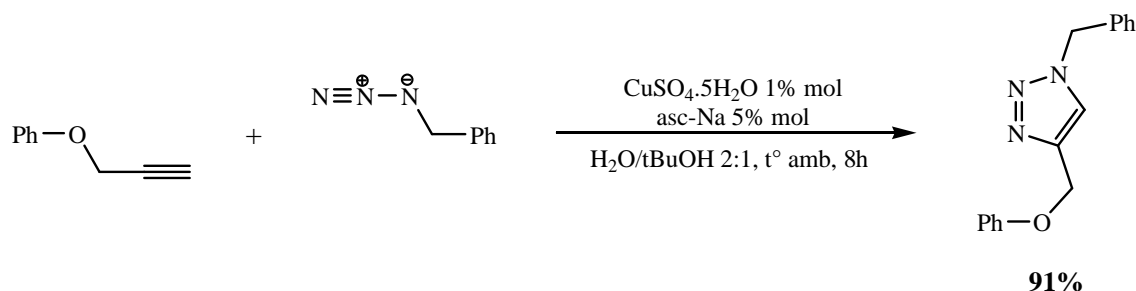


Figure 3. Exemple de cycloaddition par réduction *in situ* des sels de Cu(II) [3].

b) Oxydation du cuivre métallique

L'oxydation du cuivre métallique est une autre façon de générer du cuivre(I). La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azide/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réaction longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre [5, 6]. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation [7]. L'inconvénient majeur qui limite l'application de ce protocole reste la nécessité d'opérer en milieu légèrement acide pour dissoudre ces particules dont le coût est environ sept fois plus élevé que les autres formes de cuivre. Cette méthode s'avère toutefois être une bonne alternative pour le couplage de composés ne tolérant pas l'utilisation de bases telles que l'ascorbate de sodium par exemple. À titre d'exemple, la Figure 4 présente le couplage d'un pentaérythritol di-azidé en présence de tournure de cuivre avec un rendement de 98%.

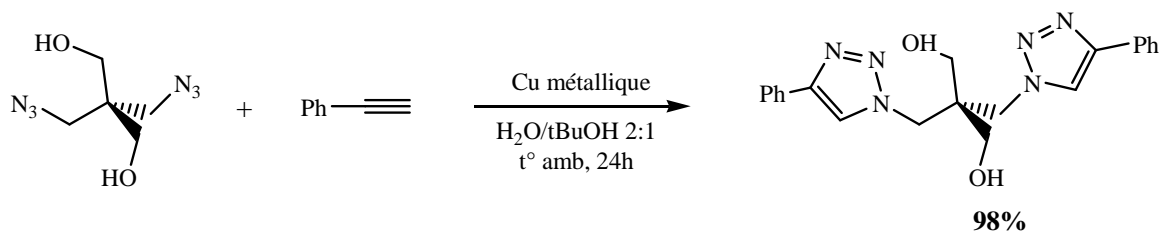


Figure 4. Exemple de *chimie clic* catalysée par le cuivre métallique décrit par Himo *et al.* [7]

c) Utilisation directe de sels de Cuivre(I)

L'utilisation directe des sels de cuivre(I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. En effet, cette dernière s'est avérée délicate en raison de possibles duplication des fonctions propargylées. Généralement le cuivre(I) est apporté sous la forme de iodure de cuivre, CuI, ou encore par de complexes tels que $[\text{Cu}(\text{OTf})(\text{C}_6\text{H}_6)]$, $[\text{Cu}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Br}]$ [8] ou $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4][\text{PF}_6]$. Cette approche nécessite la présence d'une base azotée telle que la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA), la pyridine ou encore la 2,6-lutidine. Un exemple récent est présenté sur la Figure 5.

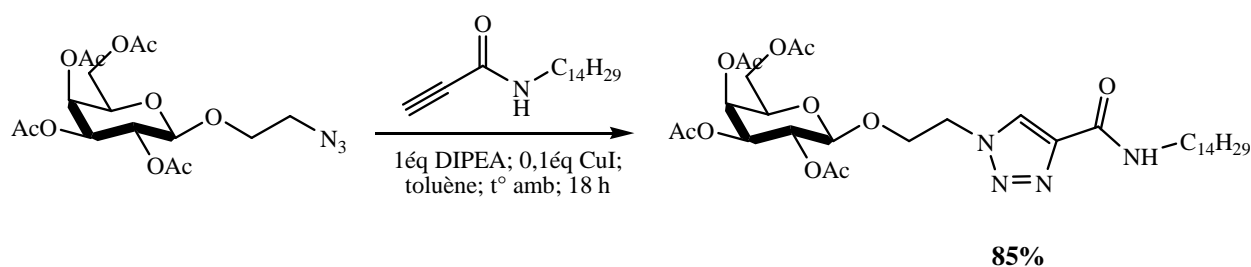


Figure 5. Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée par les sels de Cu(I) décrite par Fazio *et al.*[9].

I.1.3. Influence du solvant

Quelle que soit l'origine des sels de Cu(I) ainsi que la nature des azides et alcynes employés, la *chimie clic* peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*iobutanol/eau est le plus couramment rencontré mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que toluène, tétrahydrofurane, *N,N*-diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, acétone, chloroforme, acétonitrile, ou encore l'eau seule.

Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les "réactions clic" peuvent fonctionner dans l'eau même lorsqu'un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu [1, 4].

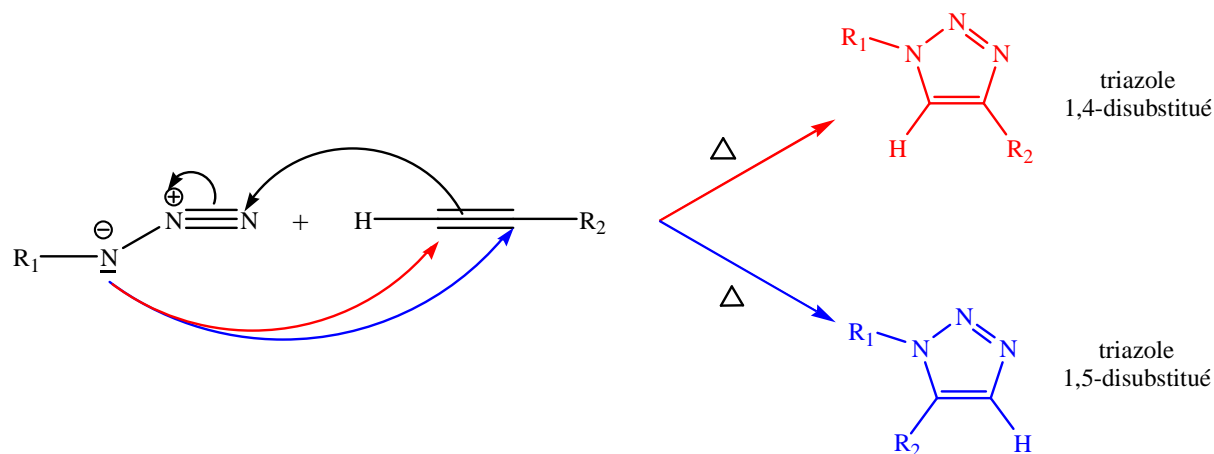
Le Tableau 1 résume les principaux systèmes [catalyseur-solvant] cités dans la majorité des publications de *chimie clic*. Meldal *et al.* ont, par ailleurs, établi la liste exhaustive des sources de Cu(I) utilisées entre 2001 et 2008 ainsi que les conditions expérimentales associées [10].

Tableau 1. Récapitulatif des principaux systèmes catalytiques pour la CuAAC.

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0.25-2 mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu(II)	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H ₂ O: <i>t</i> -BuOH 1:1 H ₂ O: EtOH
Cu(I)	CuI CuBr [Cu(PPh ₃) ₃ Br]	Aucun	Triéthylamine 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène MeCN
Cu(0)	Cuivre métallique Poudres/ nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H ₂ O: <i>t</i> -BuOH

I.1.4. Mécanisme réactionnel de la CuAAC

À l'origine, la cycloaddition 1,3-dipolaire était une méthode unissant deux réactifs insaturés pour conduire à une grande variété d'hétérocycles à 5 ou 6 atomes. Dans le cas d'un azide et d'un alcyne vrai, la cycloaddition conduit à un triazole disubstitué. Cette réaction, relativement lente, nécessite des conditions de températures élevées et conduit généralement au mélange d'isomères triazoliques 1,4- et 1,5-disubstitués dans les proportions 1:1 (Figure 6).

**Figure 6.** Réaction classique de cycloaddition, par voie thermique.

Après de nombreux efforts pour contrôler cette régiosélectivité en faveur de l'isomère 1,4-disubstitué, Kolb *et al.* [4] ont proposé le cuivre(I) comme catalyseur de la cycloaddition entre un azide et un alcyne vrai. L'utilisation de ce catalyseur a donné uniquement le triazole 1,4-disubstitué, permettant également de s'affranchir du chauffage de la réaction. Le schéma 1 décrit le mécanisme proposé par Himo *et al.* [7] de cette cycloaddition catalysée par le Cu(I).

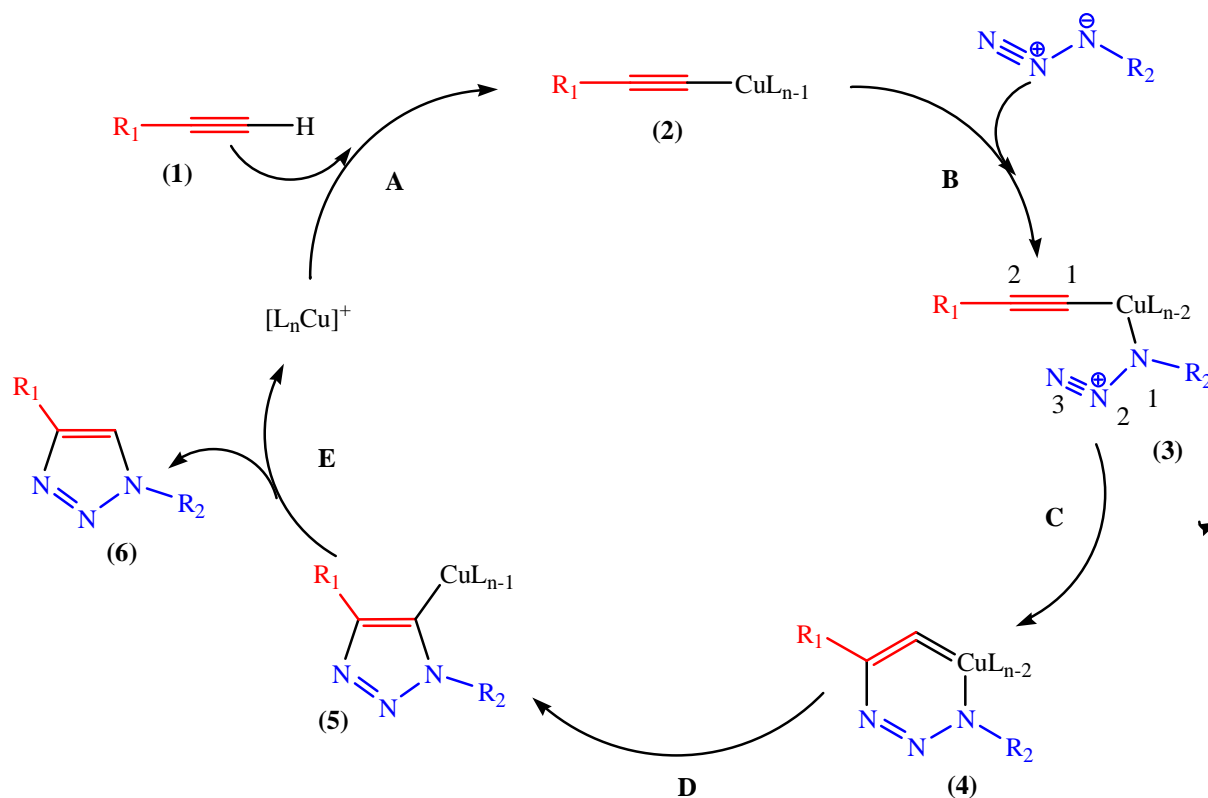
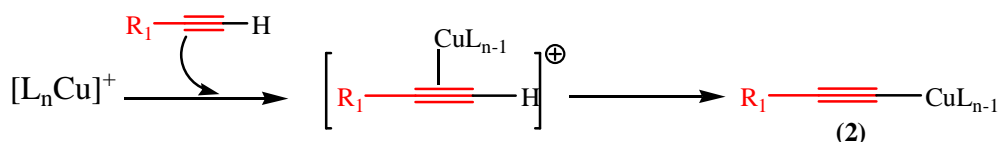


Schéma 1. Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le Cu(I), d'après Himo *et al.* [7].

Le mécanisme comprend cinq étapes :

Étape A. L'alkyne **(1)** forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" **(2)** de la manière suivante :



Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

Étape B. L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire **(3)**.

Étape C. Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylure sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons **(4)**, avec le cuivre au degré d'oxydation III.

Étape D. La contraction du métallacycle **(4)** conduit au dérivé cuivre-triazole **(5)**.

Étape E. Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (**6**) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

I.1.5. Mécanismes perturbateurs de la CuAAC

Nous avons vu jusqu'ici que la CuAAC était une réaction fiable et efficace. Il existe cependant deux réactions secondaires pouvant limiter son rendement et provoquer la formation de sous-produits. La première consiste en l'homo-couplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre qui peut perturber certaines réactions de CuAAC (Figure 7). L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettrait toutefois de ralentir cette réaction [5].

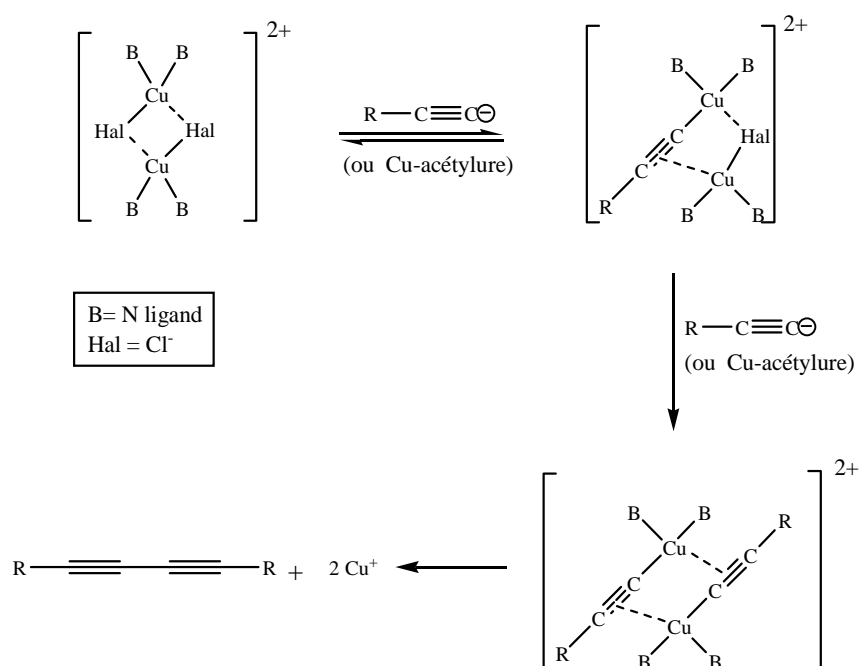


Figure 7. Mécanisme présumé de l'homo-couplage acétylénique catalysé par le cuivre [5].

La deuxième réaction secondaire provient de la saturation du catalyseur Cu(I), en présence de polyacétylènes. Ainsi, il semble que la proximité des alcynes puisse saturer l'atome de Cu(I) par action chelatante. La complexation du cuivre avec les différentes fonctions alcynes empêche ensuite la réaction avec l'azoture [5]. D'une façon générale, il est rarement fait mention dans la littérature de ces deux réactions parasites qui doivent être négligeables ou non observées, dans la plupart des cas.

I.1.6. Chimie Clic par activation microondes

Pérez-Balderas *et al.* [11] rapportent que les réactions de 1,3-cycloaddition par *chimie clic* peuvent être couplées à une activation micro-onde. Tout en conduisant à des rendements

similaires, cette approche permet de ramener les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes.

Romain Lucas *et al.* [12] utilisent le chauffage par micro-ondes pour accélérer la réaction de CuAAC (Figure 8). Le Tableau 2 présente les résultats de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire réalisées sans et avec chauffage micro-ondes. Pour ce dernier cas, il en résulte des temps de réaction considérablement réduits, variant entre 1 et 3 minutes suivant les catalyseurs pour un rendement inchangé [12].

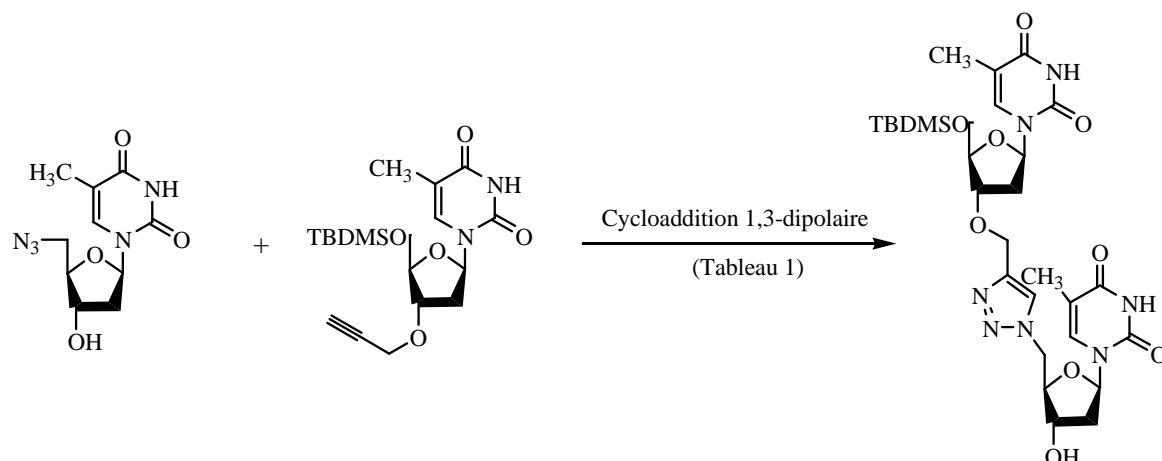


Figure 8. Exemple de réaction sous chauffage de micro-onde [12].

Tableau 2. Effet de l'utilisation des micro-ondes sur des réactions de CuAAC [12].

conditions	Activation	temps de réaction	Rdts (%)
Cu (1 equiv), DIPEA (3 equiv), DMF	t° amb	24 h	36
	t° amb	72 h	36
	Δ : 80 °C	5 h	61
	m.o: 80 °C, 200W	1 min	66
	m.o: 80 °C, 200W	3 min	85
CuSO ₄ (0,01 equiv), Na ascorbate (0,1 equiv) H ₂ O/EtOH	t° amb	24 h	40
	t° amb	72 h	44
	Δ : 80 °C	5 h	80
	m.o: 80 °C, 200W	1 min	62
	m.o: 80 °C, 200W	3 min	80

* m.o: microondes

I.1.7. Synthèse "monotope"

La cycloaddition en *chimie clic* étant peu sensible aux conditions expérimentales, une approche "monotope" a été envisagée par Chittaboina *et al.* [13]. Ils proposent la synthèse de

glycoconjugués à partir de monosaccharides non protégés, mettant en jeu successivement une acétylation (étape de protection), suivie d'une bromation et enfin une azidation avant l'étape de greffage catalysée par le cuivre.

Cette méthode "monotope" a également permis la synthèse de glycodendrimères à partir de molécules poly-alcynées (Figure 9). Ces macromolécules jouent un rôle important dans des phénomènes de reconnaissance membranaire.

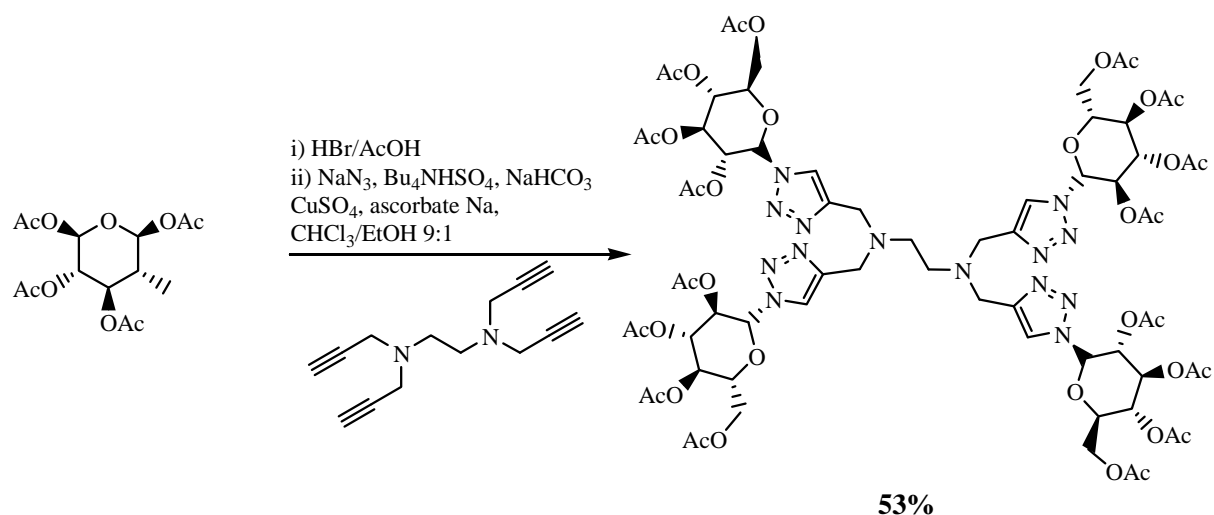


Figure 9. Utilisation de la *chimie clic* pour la synthèse "monotope" de glycodendrimères[13]

L'activation par micro-ondes est également très utilisée dans les synthèses monotopes (« one-pot synthesis »), qui ont été développées afin de limiter la manipulation des azotures. Dans ce cas, ces dernières sont synthétisées *in situ* à partir des halogénures ou des amines correspondantes (Figure 10).

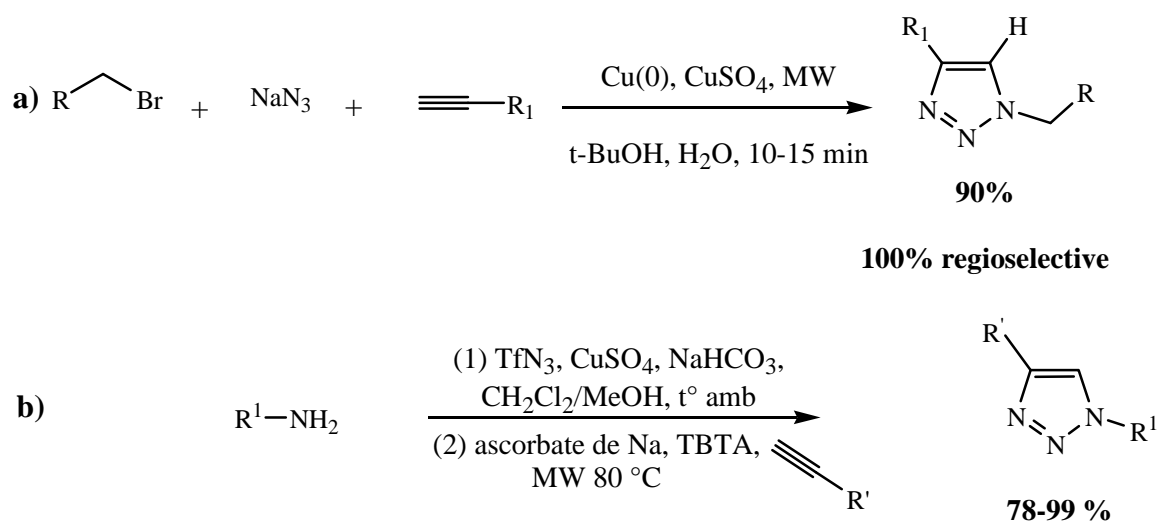


Figure 10. Exemples de réactions en une étape sous chauffage par micro-ondes [a) [14] et b) [15]].

I.1.8. L'azidophobie

Le faible intérêt porté à la cycloaddition azide-alcyne avant les années 2000 peut s'expliquer en partie par le phénomène d'azidophobie, du au caractère inflammable, voire explosif, de certains dérivés azotures. En effet, suivant l'exemple de l'azide d'hydrogène, de nombreux composés azide se décomposent en libérant de l'azote sous l'effet d'un léger stimulus externe (pression, impact, chaleur). Les azides inorganiques constitués de métaux lourds sont parfois utilisés en tant que détonateurs. De l'azide de sodium est également employé dans la technologie des « airbags ». Enfin, certains azides organiques de faible taille peuvent se décomposer de façon explosive. Dans la catégorie des composés azides synthétisés mais potentiellement explosifs on trouve l'hexakis(azidométhyl)benzène (**a**), le triazidotrinitrobenzène (**b**), l'azidotétrazole (**c**), le diazidométhane (**d**) et l'azidométhane (**e**) (Figure 11) [16]. Cependant, il est possible que d'autres dérivés azide de faible masse molaire puissent également se décomposer de façon imprévisible.

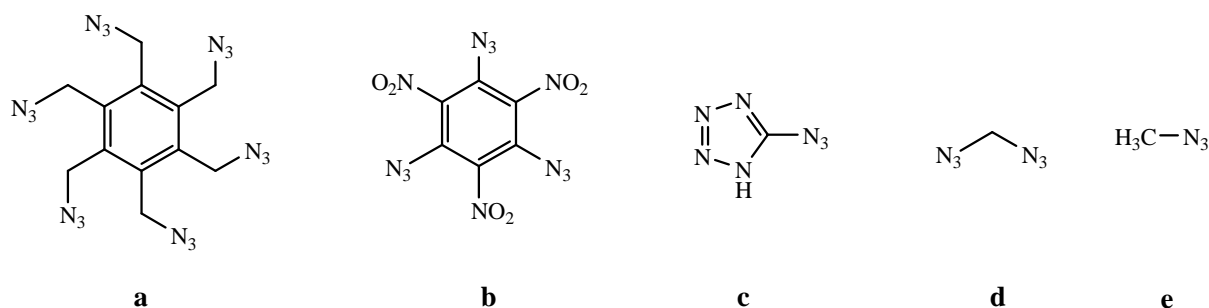


Figure 11. Exemples de monomères azides potentiellement explosifs [16].

D'une façon générale, pour obtenir des composés non-explosifs, il faut que le nombre d'atomes d'azote n'excède pas le nombre d'atomes de carbone et que l'équation suivante soit respectée : $(N_C + N_O)/N_N \geq 3$ (avec N_X = nombre d'atomes de X) [16, 17]. Il s'avère que les groupements azido attachés directement sur des composés aromatiques, carbonyles ou oléfines sont plus dangereux que les azides aliphatiques [1].

Un point important concerne la photosensibilité des dérivés d'azide. La photo-dégradation des composés azides en analogues nitrènes est connue depuis longtemps (Figure 12). De plus, plusieurs études ont été récemment menées afin de comprendre les mécanismes de décomposition des azides organiques sous l'effet d'un rayonnement lumineux [18, 19]. En particulier, Abbenante *et al.* ont noté que les azides alkyle se décomposaient rapidement (1% par jour) sous lumière fluorescente à température ambiante [19]. Le stockage des produits

d'azide à l'abri de la lumière s'impose donc pour éviter toute perte de fonctionnalité ou dégradation du produit.

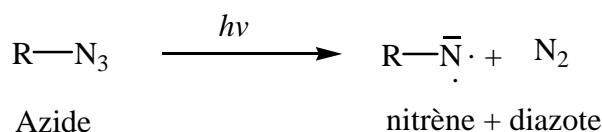


Figure 12. Mécanisme de photo-dégradation des azides organiques [19]

I.2. Les dérivés triazoliques

Nous venons de voir que la réaction de type *chimie clic*, la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen, entraîne la formation d'unités 1,2,3-triazole, ou parfois tétrazole, selon le type de monomère choisi. Nous nous intéressons ici aux différentes propriétés de ce composé et aux applications intéressantes qu'ils peuvent engendrer.

Les 1,2,3- ou 1,2,4-triazoles possèdent une structure pseudo-aromatique, qui se traduit notamment par une interaction entre les liaisons π (« π -stacking »), ainsi qu'un grand moment dipolaire et une grande capacité à former des liaisons hydrogènes [20-22]. Ce sont des composés très stables vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, de l'oxydation et de la réduction.



Figure 13. Structure chimique de 1,2,3- et 1,2,4-triazoles

Le tableau 3 résume quelques propriétés physico-chimiques des triazoles.

Tableau 3. Quelques propriétés physico-chimiques des triazoles [20,22].

Molécule	% N	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	ΔH_f (KJ/Kg)	pKa	Moment dipolaire (10 ⁻³⁰ cm)
1,2,3-triazole	61	23	203	2690	9.4	3.23
1,2,4-triazole	61	121	260	2345	10.1	9.61

De point de vue biologique les composés comprenant un groupement triazolique dans leurs structures ont largement éveillé l'attention des chimistes vue qu'ils présentent un large éventail d'activités biologiques assez puissantes [23-27]. A titre d'exemple on peut citer que Kolb *et al* [4] ont montré que ces composés se comportent comme des unités de liaison

rigides, donc ils peuvent imiter les propriétés électroniques des liaisons amides sans la même susceptibilité de clivage hydrolytique (Figure 14).

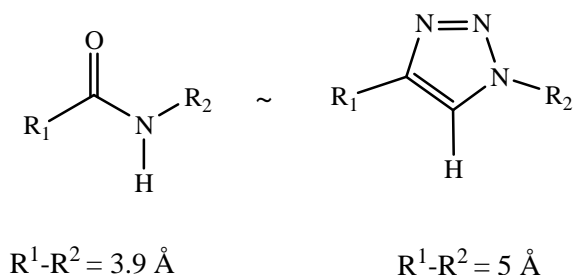


Figure 14. Similitudes topologiques et électroniques entre les unités amides et 1,2,3-triazole [4].

Les cycles 1,2,3-triazole possèdent un moment dipolaire plus élevé que les liaisons amide, ce qui leur confère des propriétés électrophiles et nucléophile proches de celles des liaisons peptidiques. En effet, les atomes d'azote du triazole sont accepteurs de liaison hydrogène, tandis que le proton du triazole, très polarisé, peut jouer le rôle de donneur de liaison hydrogène, au même titre que le proton d'une fonction amide [5]. Par conséquent, l'unité 1,2,3-triazole est souvent utilisée en remplacement d'une liaison peptidique. Ainsi, Meldal *et al.* synthétisent des molécules peptido-mimétiques par CuAAC [28]. De la même façon, Horne *et al.* modifient les propriétés physiques de structures peptidiques en y insérant des unités triazoles [29, 30]. Des unités triazole sont également utilisées dans certains cas pour remplacer des liaisons inter-peptidiques tout en conservant l'activité biologique initiale. Ils sont notamment utilisés en tant qu'analogues d'acides aminés [31].

I.3. Les dérivés pyrimidiniques

I.3.1. Synthèse des pyrimidines

Les dérivés de la pyrimidine sont des éléments essentiels du vivant puisqu'ils sont présents dans de nombreuses molécules naturelles [32]. Nous citerons en particulier les bases pyrimidiniques (uracile, thymine et cytosine) qui interviennent dans la construction des acides nucléiques (ADN et ARN) (Figure 15).

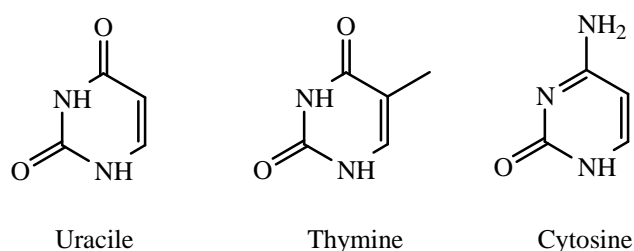


Figure 15. Les différentes bases pyrimidiniques

De nombreux composés de la pyrimidine ont révélé une large gamme d'activités biologiques : antibiotique, analgésique, antimycotique, anti-inflammatoire, acaricide, fongicide, herbicide, pesticide [33-38].

L'action des 3-hydrazino-2-(*N,N*-dialkylaminométhyl)propanenitriles sur une série d'iminoesters *N*-fonctionnalisés au reflux du toluène a été étudié par Ould M'Hamed [39], les triazolopyrimidines ont été obtenues avec des rendements acceptables.

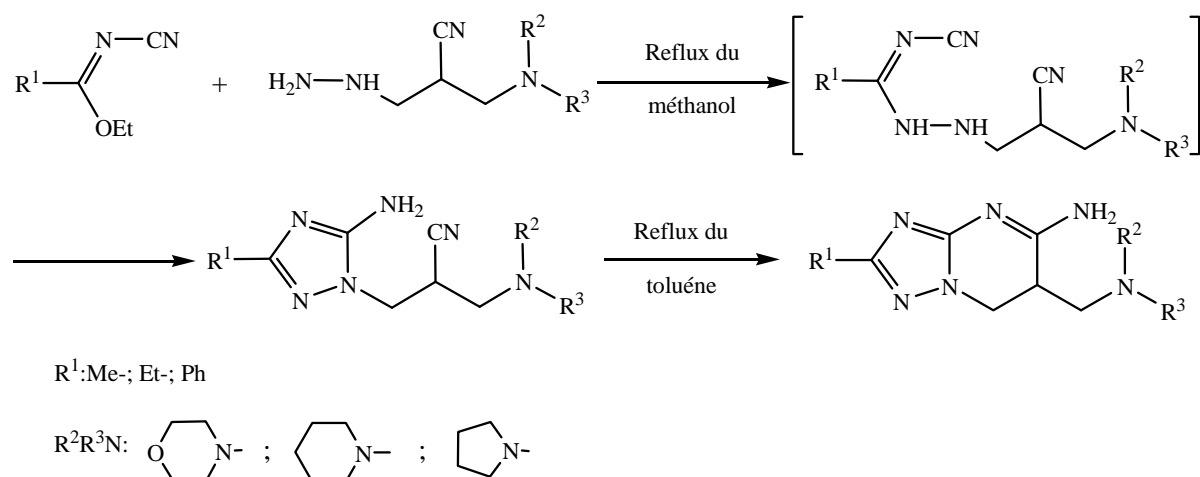


Schéma 2. Synthèse des dérivés de triazolopyrimidine

Dans une autre étude consacrée à l'étude de l'action d'acide déhydracétique sur le 2-amino-3-hydroxypyridine, Djerrari *et al* [40] ont isolé des pyridopyrimidines, la réaction se déroule sous reflux du butanol.

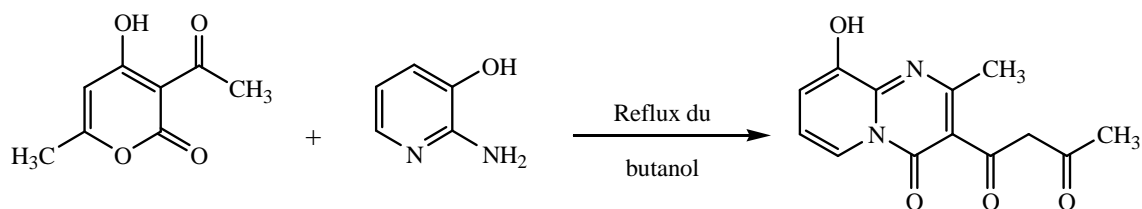


Figure 16. Synthèse de pyridopyrimidine [40].

Dans ce même travail ces auteurs ont étudié la condensation du 2-aminothiazole avec l'acide déhydracétique, effectuée à l'état de fusion pendant 3 h, ce qui a conduit aux thiazolopyrimidine.

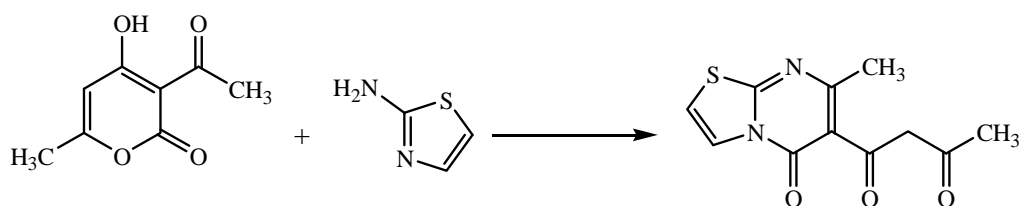


Figure 17. Synthèse de thiazolopyrimidines [40].

Dans d'autres travaux la synthèse "monotope" a été appliquée pour obtenir de nouveaux pyrimidinones. En effet, le chauffage sous reflux d'acétonitrile d'un mélange d'aldéhyde, de β -cétoester et d'urée en présence d'une quantité catalytique d'acétate de manganèse(III) a permis à Nagamatsu d'obtenir des pyrimidinones [41].

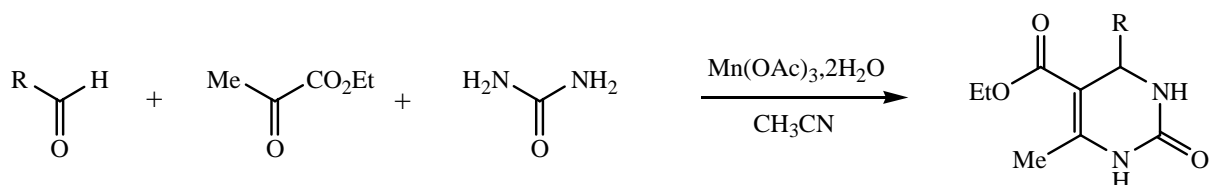


Figure 18. Synthèse "monotope" de 4-arylpyrimidin-2-ones substituées [41].

Krechl *et al.* [42] ont préparé des pyrimidinones de la famille de la cytosine en partant des imidates simple. La première étape de la réaction est une condensation d'un imidate avec un isocyanate, puis le traitement de l'imidate *N*-aminocarbonylée ainsi obtenu par le malononitrile engendre la formation d'un dérivé pyrimidinique de la famille de la cytosine.

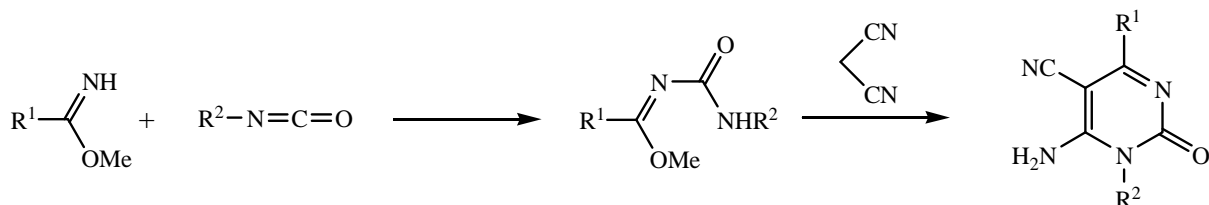


Schéma 3. Préparation des pyrimidinones de la famille de la cytosine [42].

D'autre part Whiteheade *et al.* [43] utilisent comme produit de départ les β -(3 alkylurido) α -cyanoacrylonitriles qu'ils chauffent en milieu basique jusqu'à cyclisation en 6-amino-1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile.

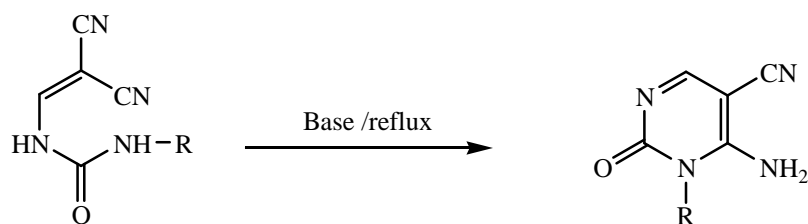


Figure 19. Synthèse de 6-amino-1-alkyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile [43].

I.3.2. Application de la CuAAC sur les dérivés pyrimidiniques

La réaction de cyclisation 1,3-dipolaire entre les alcynes **3** et **4** et les nucléobases azides **1** et **2**, réalisée en condition classique avec le sulfate de cuivre(II) (10 mol%) et l'ascorbate de sodium (20 mol%) catalytique dans le THF/H₂O (1 :1) (Schéma 4), a conduit aux différents triazoles nucléosides avec de bons rendements (Tableau 4) [44].

Tableau 4. Conditions et rendements des réactions CuAAC [44].

Azide	Alcyne	Triazole	Conditions	Rdt %
1	3	5	reflux, 4h	72
1	4	6	t. a, 2h	81
2	3	7	t. a, 6h	69
2	4	8	t. a, 20 min	96

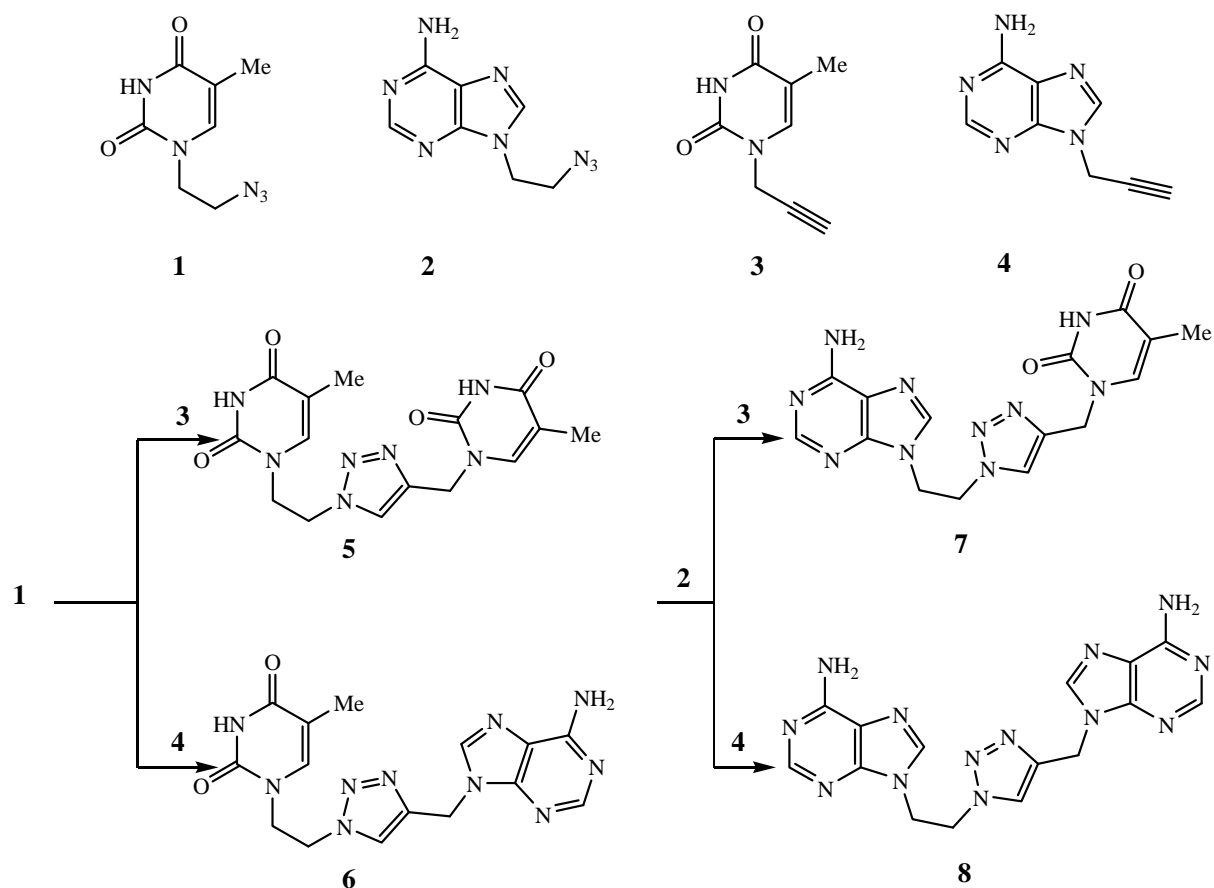


Schéma 4. Réactions CuAAC des nucléobase alcynes et azides [44].

Deux études ont montré que les 1,2,3-triazoles formés à partir des groupements alcynes et les azido-coumarines sont des composés fluorescents [41, 42]. Le nucléobase uracile **I** ou l'adénine **II** réagissent avec le 3-azido-7-hydroxycoumarin **III**, en présence de sulfate de cuivre(II) et l'ascorbate de sodium dans le THF/H₂O/*t*-BuOH, a conduit aux triazoles **IV** et **V** fluorescents avec de bons rendements (80%).

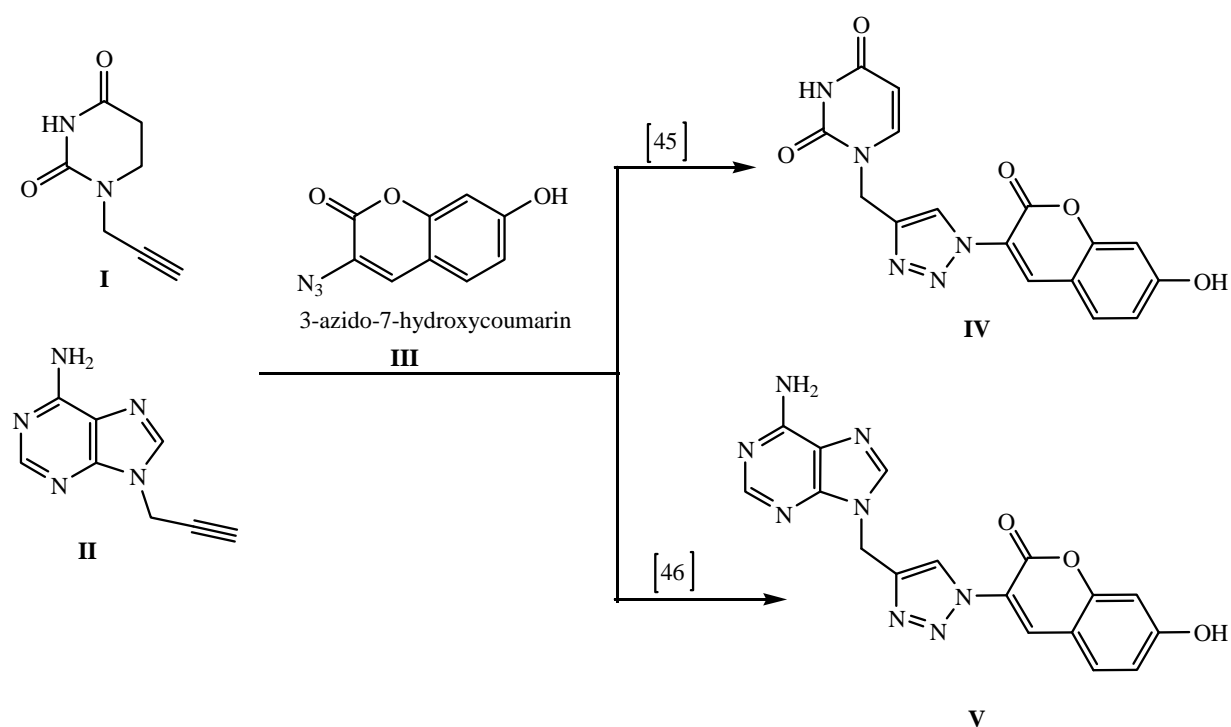


Schéma 5. Réactifs et conditions (i) CuSO₄, Na-ascorbate, THF/H₂O/*t*-BuOH (3:1:1), t.a.

I.4. Les indolone-1-oxydes

Les indolone-1-oxydes, plus couramment appelés isatogènes, comportent une fonction nitrone comprise dans un motif de type indole (Figure 20). Ces composés ont été découverts à la fin du 19^{ème} siècle [47, 48] et ont fait l'objet de nombreuses publications jusqu'à la fin des années 70.

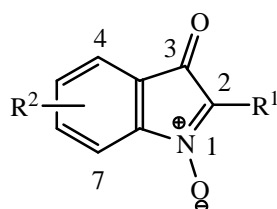


Figure 20. Indolone-1-oxyde ou indolone-*N*-oxyde ou isatogène.

I.4.1. Synthèse des isotogènes

Il existe plusieurs méthodes permettant l'obtention d'indol-3-one-1-oxydes 2-substitués. Les premières méthodes décrites pour préparer ces composés mettent en jeu une cyclisation intramoléculaire d'un précurseur nitrobenzénique ortho-substitué (**A**) [49-55] ou une oxydation du précurseur 1-hydroxy-2-substitué (**B**) [56, 57] ou une oxydation du parent 2,3-dihydroindole (**C**) [58] (Schéma 6).

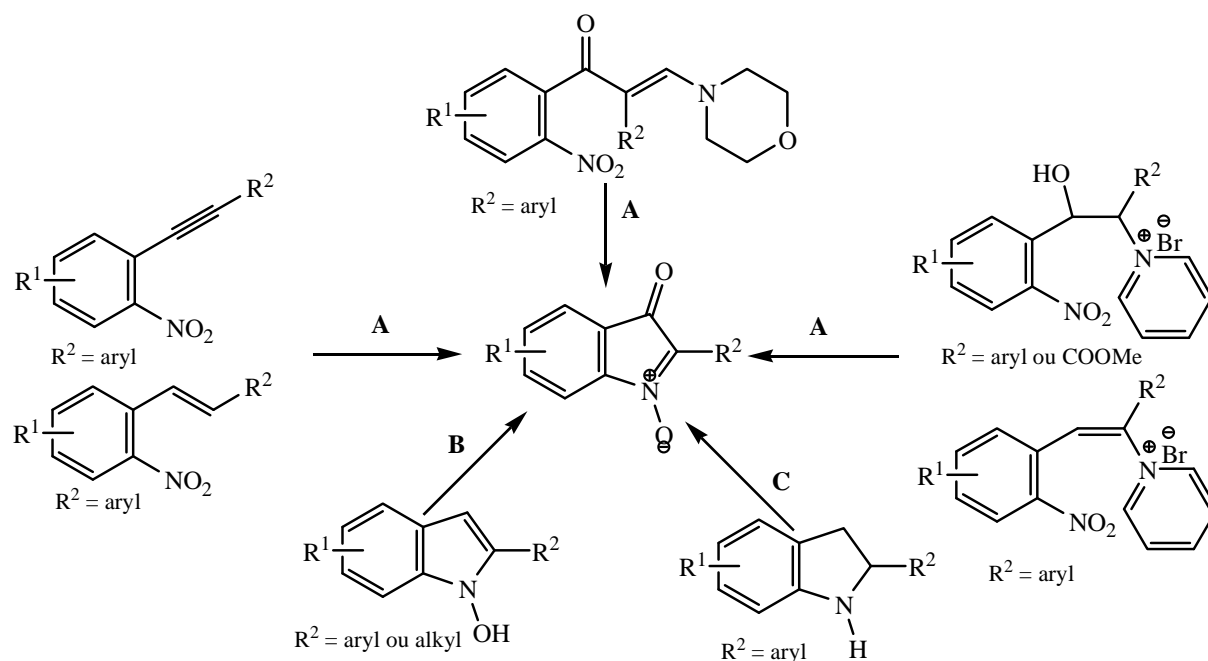


Schéma 6. Méthodes de synthèse des indolone-1-oxydes.

Selon le processus **A** Plusieurs références décrivent la cyclisation des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylènes dans des conditions acide, basique, ou neutre, ou photochimiques pour donner des isotogènes 2-substitués (Tableau 5).

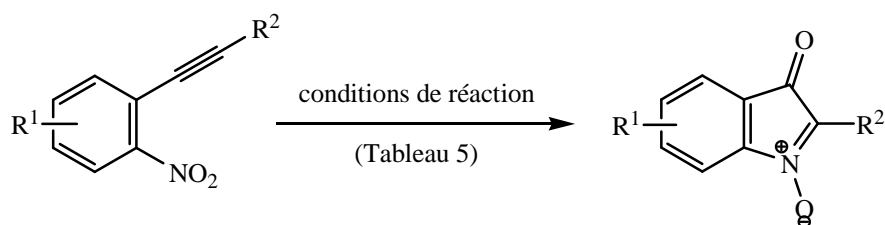


Figure 21. Formation des isotogènes à partir d'*o*-nitrophénylacétylènes.

Tableau 5. Synthèse des isatogènes à partir d'*o*-nitrophénylacétylènes [59].

<i>o</i> -nitrophényl- acétylène	R ¹	R ²	Conditions réactionnelles	isatogène	Rdts ^a %	Ref
1a	CO ₂ Et	H	H ₂ SO ₄ cc/t.a/qlque mn	2a	a	47
1a	CO ₂ Et	H	H ₂ SO ₄ cc/t.a/10-15mn	2a	44	60
1b	CO ₂ Me	H	Pyridine/100° C/3 mn	2b	50	60
1c	Ph	H	<i>hν</i> /pyridine/31 h	2c	8	61
1c	Ph	H	PhNO/CHCl ₃ /t.a/19 jours	2c	75	61
1d	Ph	NO ₂	Pyridine/reflux/qlque mn	2d	a	61
1e	2-MeC ₆ H ₄	H	Pyridine/reflux/48 h	2e	75	62
1f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	NO ₂	b	2f	a	60
1g	2-pyridyl	H	<i>hν</i> /pyridine/21 jours	2g	30	49
1g	2-pyridyl	H	PhNO/CHCl ₃ /t.a/7 jours	2g	75	49
1h	1-naphtyl	H	PhNO/CHCl ₃ /reflux/7 jours	3h	70	62

^a rendements non déterminés. ^b données non disponibles.

D'autres part Bernardes Génisson *et al.* [63] ont démontré que l'intermédiaire 1,2-dicétonique se cyclise suite à une réduction du groupement nitro pour donner l'indolone-1-oxyde correspondante. Ce composé dicétonique est préparé par l'oxydation d'un alcène, lui-même facilement obtenu par réaction d'oléfination entre le nitrobenzaldehyde et le sel de phosphonium appropriés.

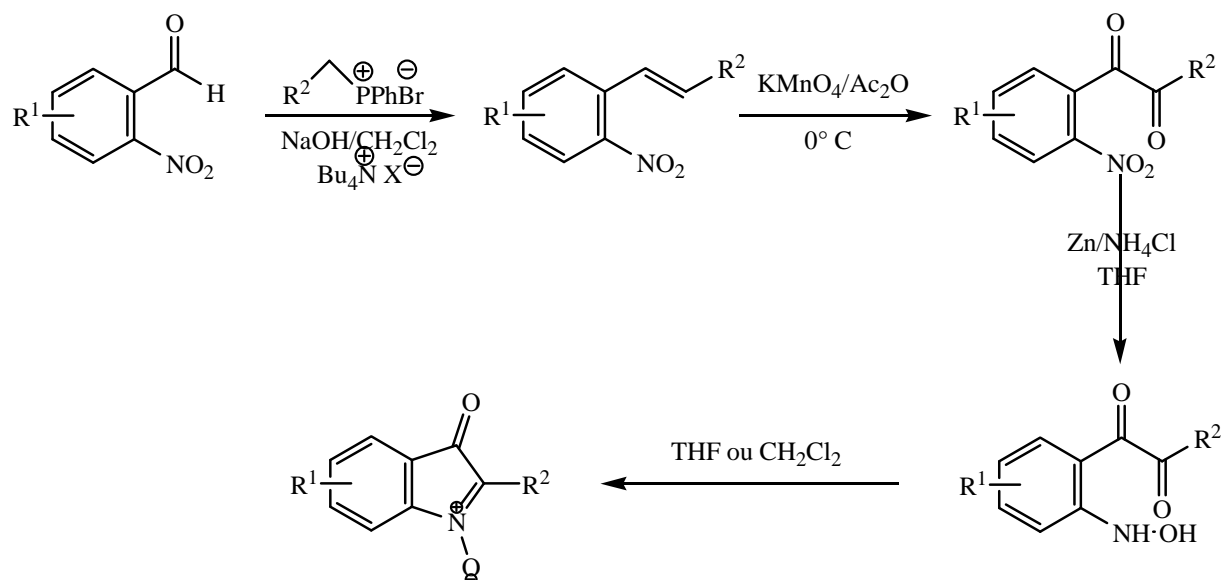


Schéma 7. Synthèse d'isatogènes à partir des 1,2-dicétones [63].

La préparation du *bis*-isatogène par la méthode photochimique dans la pyridine à partir du di(nitrophényl)diacétylène [64] est signalée comme donnant un meilleur rendement que la méthode à l'acide sulfurique [65].

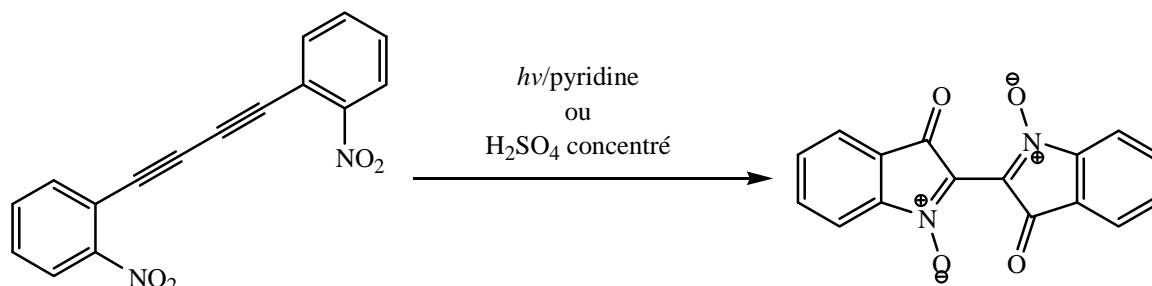


Figure 22. Synthèse des *bis*-isatogènes.

D'autre côté Ruggli, P *et al* [66] ont montré la photocyclisation des *bis*-*o*-nitrostilbènes dans la pyridine a conduit à d'autres *bis*-isatogènes avec des rendements de 66%.

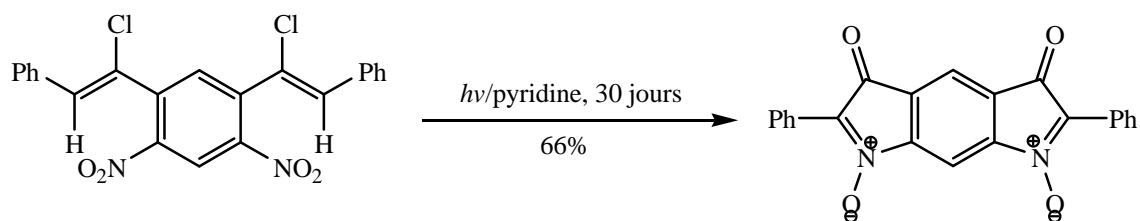
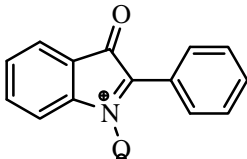
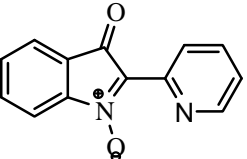
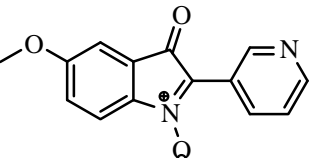
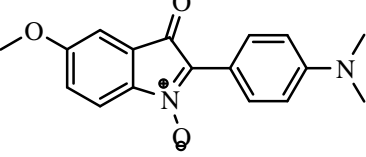


Figure 23. Synthèse des *bis*-isatogènes à partir des *bis*-*o*-nitrostilbènes [66].

I.4.2. Activité biologique des isatogènes

Plusieurs propriétés biologiques des isatogènes ont été mises en évidence. Le Tableau 6 illustre quelques activités rapportées dans la littérature.

Tableau 6. Activités biologiques des isatogènes.

Isatogène	A	B	C	D	E	références
 2-phénylisatogène	x	x	x	x		[67, 69, 72]
 2-pyridylisatogène		x	x	x		[68, 69]
 5-méthoxy-2-(3-pyridyl)-isatogène	x		x			[67, 72]
 2-(4-diméthylamino-phényl)-5-méthoxyisatogène					x	[70, 71]

A = antibactérien, B = antimycobactérien, C = antifongique, D = antimicrobien, E = antipaludique

Conclusion

La *Chimie Clic* a pris tant d'ampleur au cours de ces dernières années qu'il paraît impossible de dresser aujourd'hui la liste exhaustive des publications parues sur le sujet. Chaque mois, de nombreuses publications continuent de paraître sur la réaction de CuAAC bien que de nouvelles réactions efficaces commencent peu à peu à prendre le relais. Cette étude bibliographique a eu pour but de donner une vision d'ensemble de la réaction de CuAAC et l'utilisation dans la réactivité des dérivés pyrimidiniques et d'isatogènes.

La première partie présente un rappel du mécanisme de la réaction CuAAC et des conditions expérimentales les plus utilisés mettant en avant l'efficacité de cette réaction, mais aussi ces

limitations. Les propriétés exceptionnelles du cycle triazole, qui font partie intégrante du succès de cette réaction, ont également été étudiées.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux dérivés pyrimidiniques et à l'utilisation de la réaction CuAAC dans leurs réactivités.

La troisième partie présente un rappel concernant les isotogènes : synthèses et activités biologiques.

CHAPITRE II
DERIVES DE 2(1H)-PYRIMIDINONES : SYNTHÈSE,
REACTIVITE VIA LA CHIMIE CLIC ET ACTIVITES
BIOLOGIQUES

II. DERIVES DE 2(1H)-PYRIMIDINONES : SYNTHÈSE, REACTIVITE VIA LA CHIMIE CLIC ET ACTIVITES BIOLOGIQUES

Introduction

L'intérêt des chimistes pour la synthèse et la réactivité des hétérocycles pyrimidiniques a connu un grand essor étant donné leurs propriétés biologiques [33-38].

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules actives, nous avons consacré ce deuxième chapitre de notre travail à la synthèse de nouveaux dérivés des 2(1H)-pyrimidinones **3** par action des amines primaires aromatiques sur les 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle **2**. La cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) des dérivés éthylnes du 2(1H)-pyrimidinones **3** synthétisés vis-à-vis des différents azides a fait l'objet de la deuxième partie de ce chapitre, afin d'aboutir à de nouveaux composés triazoliques disubstitués **4**.

Enfin, les propriétés biologiques, activités antiplasmodiales et cytotoxicité, des produits **3** et **4** ont été examinées.

II.1. Synthèse des dérivés des 6-amino-5-cyano-2(1H)-pyrimidinones **3**

II.1.1. Action des amines primaires aromatiques sur les dérivés des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle

Dans une étude antérieure réalisée dans notre laboratoire à Sfax (Tunisie) nous avons montré que l'action du malononitrile sur les iminoesters *N*-éthoxycarbonylés **1a-c** en milieu basique conduit aux dérivés de 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle **2a-c** [73]. Ces produits diversement substitués sont obtenus suite à une substitution du groupement éthoxy.

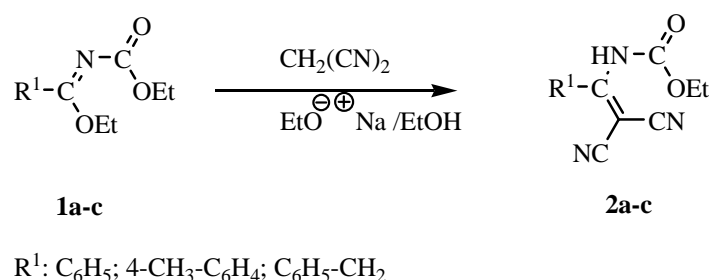


Schéma 1. Synthèse des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle **2a-c**.

Ces 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyles obtenus qui existent sous la forme d'un équilibre tautomérique présentent plusieurs centres électrophiles : le carbone C1, le carbone carboxylique et les carbones des deux groupements nitrile.

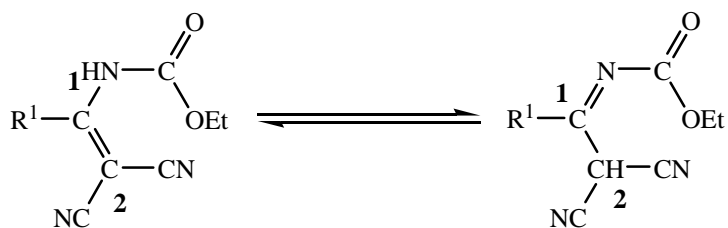


Figure 1. Equilibre tautomérique des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle.

L'action des réactifs nucléophiles, tels que les amines primaires, peut conduire théoriquement à plusieurs composés. Sur le schéma ci-dessous, nous résumons les différentes voies de transformations possibles.

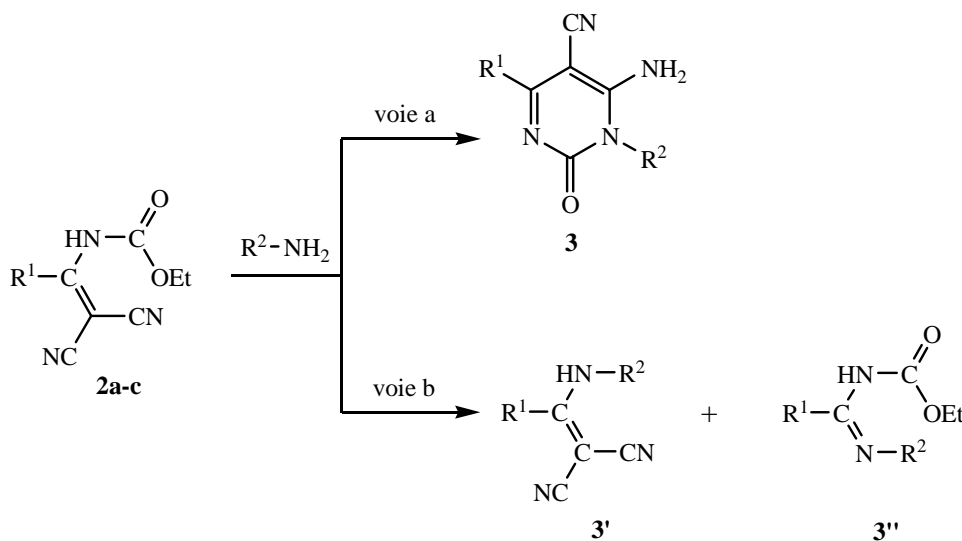


Schéma 2. Action des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle sur des amines primaires.

En effet l'amine peut réagir simultanément sur une des deux fonctions nitrile et sur le carbone carboxylique pour donner les composés **3** (voie a). L'énamine **3'** et/ou l'amidine **3''** résultent d'une attaque sur le carbone C1 suivie d'une élimination du reste carbamique et/ou malonique (voie b).

L'étude de l'évolution de la réaction montre qu'il se forme exclusivement un seul produit, de plus les analyses spectroscopiques ont montré :

- l'apparition de nouvelles bandes vers 3300 cm^{-1} relatives au vibreur -NH_2 .
- la RMN du ^1H montre essentiellement la disparition des signaux du groupement éthoxy.
- la spectroscopie de masse montre des pics moléculaires en faveur de la formation des produits **3**.

Ceci montre que, dans ces conditions, l'amine primaire a attaqué les deux sites actifs en 1-5 du substrat **2** pour conduire à des dérivés de 6-amino-5-cyano-2(1*H*)-pyrimidinone **3** de la famille de la cytosine.

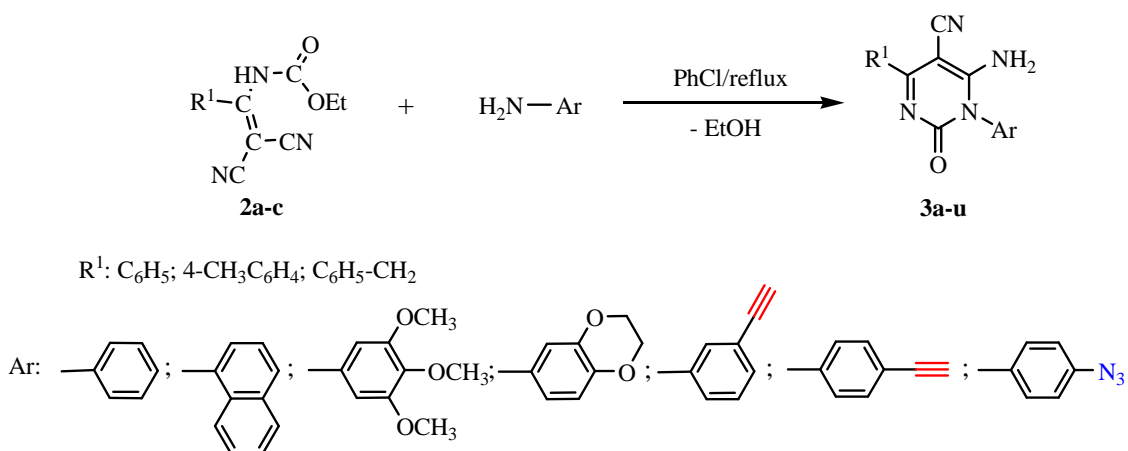


Schéma 3. Synthèse des dérivés des 6-amino-5-cyano-2(1*H*)-pyrimidinones **3**.

Les résultats obtenus pour la synthèse des pyrimidinones sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Synthèse des dérivés des 6-amino-5-cyano-2(1*H*)-pyrimidinones **3a-u**.

Composés	R ¹	Ar	Rdts ^a
3a	Ph	Phényle	75%
3b	Ph	Naphthalène-1-yl	68%
3c	Ph	3,4,5-Triméthoxyphényle	71%
3d	Ph	2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl	74%
3e	Ph	3-éthynylphényle	62%
3f	Ph	4-éthynylphényle	60%
3g	Ph	4-azidophényle	66%
3h	4-CH ₃ Ph	Phényle	73%
3i	4-CH ₃ Ph	Naphthalène-1-yl	67%
3j	4-CH ₃ Ph	3,4,5-Triméthoxyphényle	75%
3k	4-CH ₃ Ph	2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl	72%
3l	4-CH ₃ Ph	3-éthynylphényle	70%
3m	4-CH ₃ Ph	4-éthynylphényle	61%
3n	4-CH ₃ Ph	4-azidophényle	68%
3o	Ph-CH ₂	Phényle	76%
3p	Ph-CH ₂	Naphthalène-1-yl	59%
3q	Ph-CH ₂	3,4,5-Triméthoxyphényle	65%
3r	Ph-CH ₂	2,3-Dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl	55%
3s	Ph-CH ₂	3-éthynylphényle	62%
3t	Ph-CH ₂	4-éthynylphényle	58%
3u	Ph-CH ₂	4-azidophényle	81%

^aRendements isolés

Notons que l'action des amines primaires aliphatiques sur les 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle **2a-c** n'a pas donné de résultat en manipulant dans les mêmes conditions. En changeant les conditions opératoires (température, solvant, catalyseur), le résultat demeure négatif.

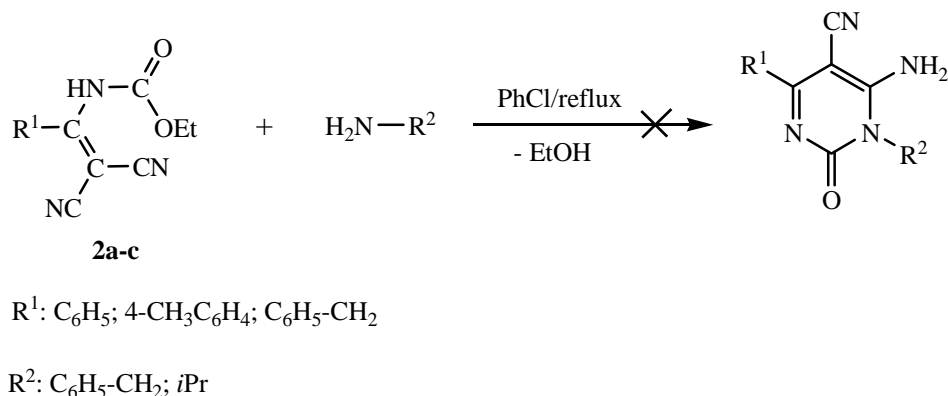


Schéma 4. Action des amines primaires aliphatiques sur les 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle.

Cette nouvelle voie de synthèse des dérivés de 2(1*H*)-pyrimidinones, présente les avantages suivants :

- elle est générale et facile à exécuter.
- elle donne de bons rendements.
- elle ne nécessite que des produits courants par comparaison avec celles décrites dans la littérature [42, 43].

II.1.2. Analyse structurale

L'identification des structures des dérivés des 6-amino-5-cyano-2(1*H*)-pyrimidinones **3a-u** a été effectuée par combinaison de plusieurs méthodes, spectrométrie de masse, spectroscopie infrarouge, résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone et parfois diffraction des rayons X.

a) Spectrométrie de masse

L'analyse par spectrométrie de masse des composés synthétisés (ionisation électrospray ESI) montre un pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ ainsi que les pics correspondants aux adduits $[M+Na]^+$ et $[2M+Na]^+$.

b) Spectroscopie IR

En spectroscopie IR, le passage de 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle **2a-c** aux dérivés de 2(1*H*)-pyrimidinone **3a-u** se traduit par le déplacement de la bande caractérisant le vibreur C=O vers les hautes fréquences (le nombre d'onde évolue de 1750 cm⁻¹ dans les composés **2** à

1680 cm^{-1} dans les dérivés de 2(1*H*)-pyrimidinone **3**). On remarque la présence de deux bandes d'absorptions dans la région 3200-3400 cm^{-1} attribuables à la vibration de valence du groupement NH_2 .

En particulier sur les spectres IR des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone **3e**, **3f**, **3l**, **3m**, **3s** et **3t**, on note la présence d'une bande d'absorption dans la région 3265-3275 cm^{-1} attribuables à la vibration de valence du groupement $\equiv\text{C-H}$.

Enfin dans les spectres IR des dérivés azides du 2(1*H*)-pyrimidinone **3g**, **3n** et **3u**, on note la présence d'une bande d'absorption dans la région 2096-2094 cm^{-1} caractérisant un groupement $-\text{N}_3$.

c) Spectroscopie RMN

En RMN du proton, l'information la plus significative est la disparition du triplet et du quadruplet du groupement éthoxy présent dans les produits de départ **2a-c**. Cette technique montre aussi l'apparition des signaux relatifs aux protons du groupement aryle de l'amine primaire aromatique. En particulier, sur les spectres des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone **3e**, **3f**, **3l**, **3m**, **3s** et **3t**, on note la présence d'un singulet à 4,31 ppm intégrant 1H, correspondant au proton du groupement $\text{C}\equiv\text{C-H}$.

Ces constatations ont été confirmées par RMN ^{13}C où on remarque la présence d'un signal dans la région de 160 ppm caractéristique de la fonction C=O (urée). De plus, les spectres des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone font apparaître deux signaux à 82,4 ppm et à 83,2 ppm attribués aux carbones d'un alcyne terminal ($\text{C}\equiv\text{C-H}$).

d) Etude par Diffraction des Rayons X des composés **3b**, **3h** et **3v**

Les monocristaux convenables pour une détermination structurale ont été obtenus par évaporation lente à la température ambiante de solutions dans le méthanol (**3b**) et (**3h**), et le tétrahydrofurane (**3v**).

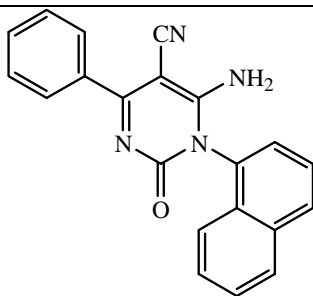


Figure 2. le 2(1*H*)-pyrimidinone **3b**.

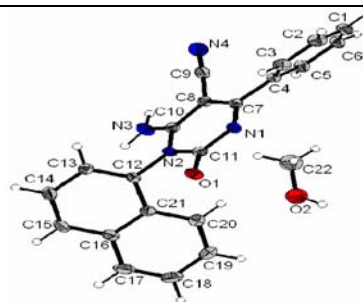


Figure 3. Structure moléculaire du dérivé **3b**

Le composé **3b** cristallise dans le système monoclinique avec une molécule de méthanol avec le groupe d'espace $P12_1/c1$ et 4 groupements formulaires par maille. Sa masse volumique est $D_x = 1,36 \text{ g/cm}^3$.

Les paramètres de la maille sont $a = 11.1402(4) \text{ \AA}$, $b = 19.9585(6) \text{ \AA}$, $c = 8.4770 \text{ \AA}$, $\beta = 105.839(4)^\circ$. Longueurs de liaisons (\AA) et angles ($^\circ$) caractéristiques : C4-C7 1,4826(16) ; C7-N1 1,3213(15) ; N1-C11 1,3610(16) ; C11-O1 1,2220(15) ; C11-N2 1,4193(15) ; N2-C10 1,3592(15) ; C10-N3 1,3136(16) ; C10-C8 1,4083(16) ; C8-C9 1,4197(17) ; C9-N4 1,1442(17) ; C8-C7 1,4012(17) ; N2-C12 1,4468(15) ; O1-C11-N1 123,42(11) ; O1-C11-N2 117, 15(11) ; C10-N2-C12 119,81(10) ; C8-C10-N3 122,65(11) ; C4-C7-C8 119,82(11) ; C21-C12-N2 119,25(10) ; C13-C12-N2 118,39(11) ; C12-C21-C20 123,43(11).

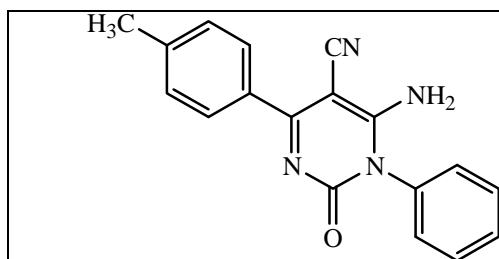


Figure 4. le 2(1*H*)-pyrimidinone **3h**.

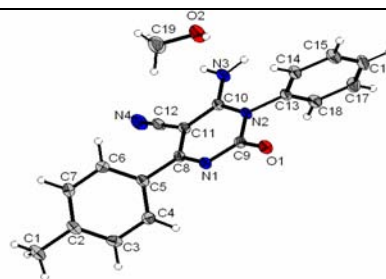


Figure 5. Structure moléculaire de **3h**

Le composé **3h** cristallise dans le système monoclinique avec une molécule de méthanol avec le groupe d'espace $P12_1/c1$ et 4 groupements formulaires par maille. Sa masse volumique est $D_x = 1,35 \text{ g/cm}^3$.

Les paramètres de la maille sont $a = 10.5511(4) \text{ \AA}$, $b = 14.2950(6) \text{ \AA}$, $c = 10.9120 \text{ \AA}$, $\beta = 93.184(4)^\circ$. Longueurs de liaisons (\AA) et angles ($^\circ$) caractéristiques : C5-C8 1,4808(18) ; C8-N1 1,3226(18) ; N1-C9 1,3652(18) ; C9-O1 1,2181(17) ; C9-N2 1,4232(17) ; N2-C10 1,3573(18) ; C10-N3 1,3157(18) ; C10-C10 1,4138(18) ; C11-C12 1,418(2) ; C12-N4 1,145(2) ; C11-C8 1,3946(19) ; N2-C13 1,4504(16) ; C5-C8-N1 116,31(12) ; N1-C9-O1 122,76(13) ; O1-C9-N2 118,55(12) ; N2-C10-N3 120,51(12) ; N3-C10-C11 122,47(13) ; C10-C11-C12 119,06(13) ; C5-C8-C11 120,32(12).

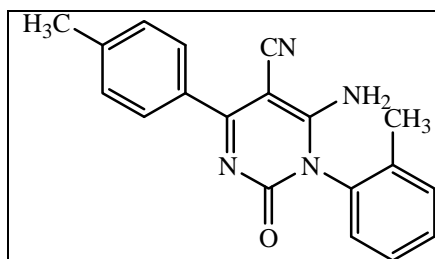


Figure 6. le 2(1*H*)-pyrimidinone **3v**.

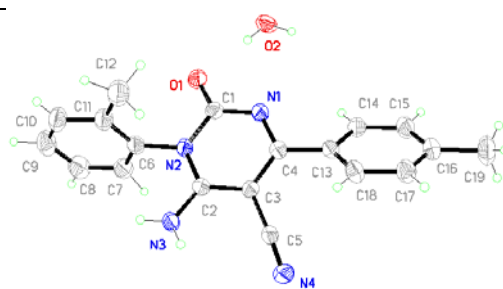


Figure 7 : Structure moléculaire de **3v**

Le composé **3v** cristallise dans le système monoclinique avec une molécule d'eau avec le groupe d'espace $P12_1/c1$ et 4 groupements formulaires par maille. Sa masse volumique est $D_x = 1,35 \text{ g/cm}^3$.

Les paramètres de la maille sont $a = 11.1791(2) \text{ \AA}$, $b = 17.1171(3) \text{ \AA}$, $c = 9.9706(2) \text{ \AA}$, $\beta = 115.7440(10)^\circ$. Longueurs de liaisons (\AA) et angles ($^\circ$) caractéristiques : C13-C4 1,481(2) ; N1-C4 1,3315(18) ; N1-C1 1,3558(19) ; C1-O1 1,2277(18) ; C1-N2 1,4185(19) ; N2-C2 1,3641(18) ; C2-N3 1,318(2) ; C2-C3 1,410(2) ; C3-C4 1,405(2) ; C5-N4 1,147(2) ; N2-C6 1,4596(18) ; C6-C11-C12 121,39(15) ; C11-C6-N2 119,05(14) ; C2-N2-C6 119,26(12) ; N3-C2-C3 122,83(14) ; C3-C4-C13 121,45(13).

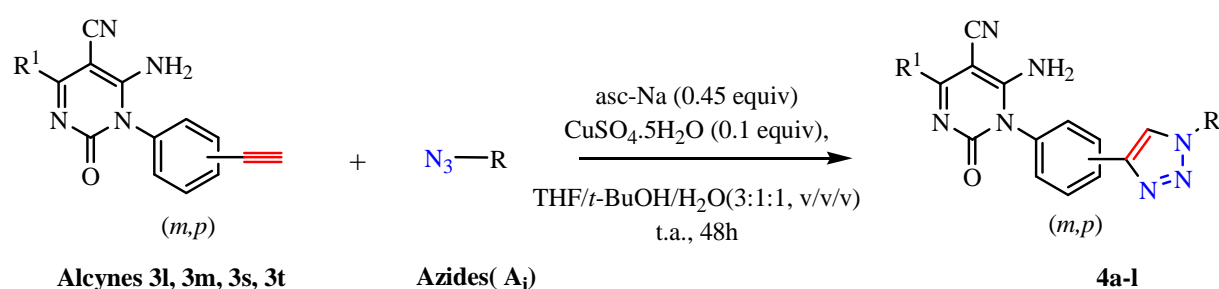
II.2. Cycloaddition *via* la réaction de *chimie clic*

L'action des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle sur les 3-éthynylanilines, les 4-éthynylanilines et les 4-azidoanilines a conduit, respectivement, à la formation des dérivés éthynyles du 2(1*H*)-pyrimidinone et des dérivés azides du 2(1*H*)-pyrimidinone. Ces derniers composés sont particulièrement intéressants car ils peuvent constituer des intermédiaires importants en synthèse des composés triazoliques *via* la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I).

La *chimie clic* apparaît comme une nouvelle voie de synthèse très attractive qui facilite grandement l'assemblage de multiples sous-unités, de manière sélective et rapide. Ainsi nous avons adopté cette nouvelle réaction pour la synthèse des 1,2,3-triazoles disubstitués originaux.

II.2.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone avec les azides A₁, A₂, A₃

La réaction de couplage des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinones **3l**, **3m**, **3s** et **3t** et de l'azidométhylphényl sulfide **A₁**, l'aziprotryne **A₂** commerciaux ainsi que l'azido-benzylidène-thiazolopyrimidine **A₃** qui a été préparé au laboratoire a lieu en présence du système sulfate de cuivre/ascorbate de sodium, dans le mélange tétrahydrofurane/*tert*iobutanol/eau (Schéma 5). Cette condensation a donné lieu à des composés possédants les 2 structures cycliques pyrimidine-triazole **4 a-l** avec des rendements de l'ordre de 80%.



R¹: 4-CH₃C₆H₄; C₆H₅-CH₂

Schéma 5. Couplage par *chimie clic* de dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone et les azides **A₁**, **A₂** et **A₃**.

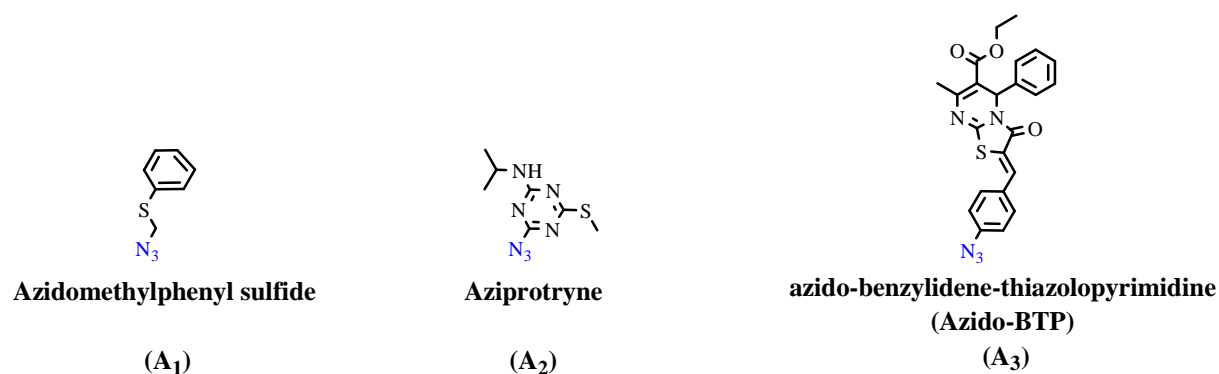


Figure 8. Les différents azides utilisés.

Les résultats obtenus pour la synthèse de ces nouveaux triazoles sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués **4a-l**.

Composés	Alcynes	Azides	Rdts ^a
4a	3l	A ₁	82%
4b	3m	A ₁	72%
4c	3s	A ₁	80%
4d	3t	A ₁	75%
4e	3l	A ₂	73%
4f	3m	A ₂	94%
4g	3s	A ₂	76%
4h	3t	A ₂	71%
4i	3l	A ₃	84%
4j	3m	A ₃	72%
4k	3s	A ₃	81%
4l	3t	A ₃	88%

^aRendements isolés**a) Spectrométrie de masse**

La spectrométrie de masse des composés synthétisés (ESI) montre, pour les composés **4a-d** un pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ à 492 ainsi que les pics $[2M+H]^+$ et $[M+Na]^+$ respectivement à $m/z = 983$ et 514 . Les structures **4e-h** présentent un pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ à 552 et un pic $[2M+H]^+$ à 574. Enfin pour les triazoles **4i-l** on note un pic quasi-moléculaire $[M+H]^+$ à 772 ainsi que le pic $[M+Na]^+$ à $m/z = 794$ sont observés.

b) Spectrométrie Infrarouge

Par rapport à leurs précurseurs **3**, les spectres infrarouges des structures triazoliques **4** présentent essentiellement la disparition d'une bande du vibreur $\equiv C-H$ vers 3271 cm^{-1} et la persistance des bandes des deux vibreurs CN et NH_2 .

c) Spectrométrie RMN

La RMN du proton confirme le couplage des deux synthons. En effet, on note la présence d'un singulet à 8,5-9,5 ppm, intégrant pour 1H, correspondant au proton du noyau triazolique et l'apparition des signaux relatifs aux différents protons de l'azide **A₁**, **A₂** et **A₃**. La RMN ^{13}C montre la disparition des deux signaux vers 82 et 83 ppm du motif $-C\equiv C-H$.

II.2.2. Synthèse d'azido-benzylidene-thiazolopyrimidine (Azido-BTP)

L'azido-benzylidene-thiazolopyrimidine (Azido-BTP) **A₃** n'étant pas commercial, nous l'avons synthétisé à partir de la condensation de thiazolopyrimidine [74] avec le *p*-azidobenzaldéhyde dans les conditions de Knoevenagel (pipéridine, éthanol). Le *p*-azidobenzaldéhyde est obtenu par substitution nucléophile aromatique de la fonction nitro du nitrobenzaldehyde par azido en utilisant NaN₃ dans le HMPT [75] (Schéma 6).

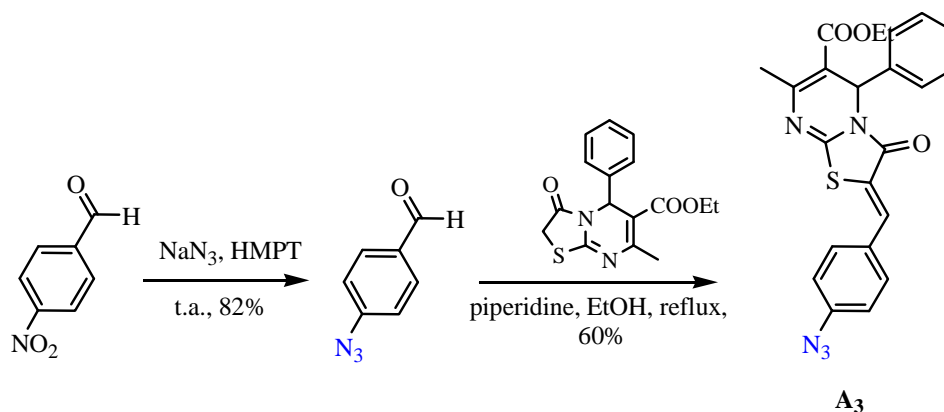


Schéma 6. Synthèse du *p*-azido-BTP.

II.2.3. Synthèse de dimères de 2(1*H*)-pyrimidinones basée sur la *Chimie Clic*

La réaction de couplage des dérivés éthylnyles des 2(1*H*)-pyrimidinones **3l**, **3m**, **3s** et **3t** et des dérivés azides des 2(1*H*)-pyrimidinones **3n** et **3u** a lieu en présence du système catalytique sulfate de cuivre/ascorbate de sodium, dans le mélange de diméthylformamide/eau.

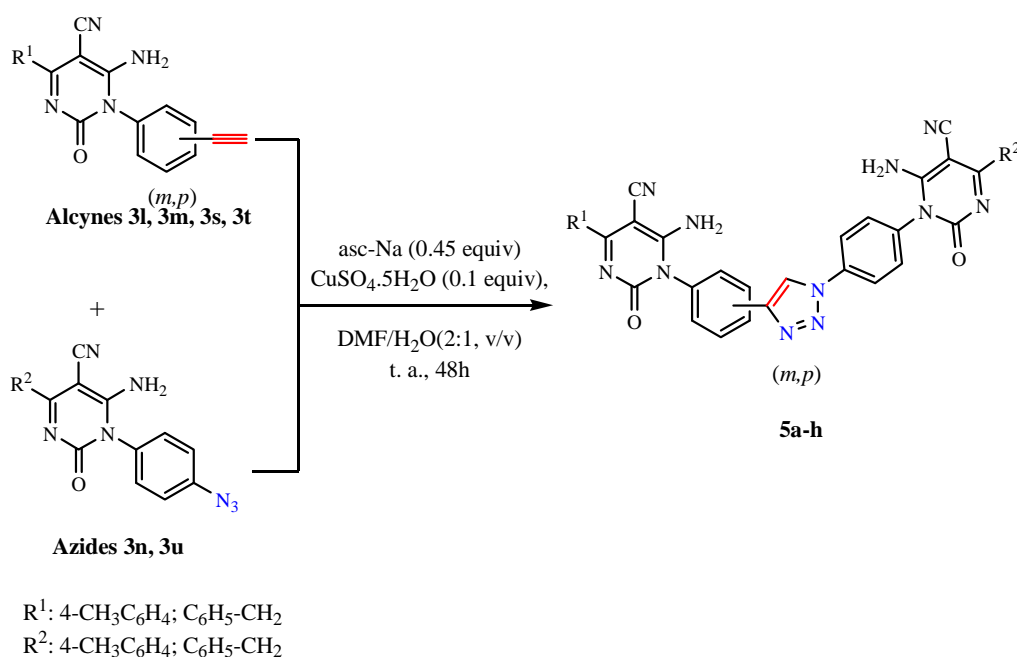


Schéma 7. Synthèse de dimères des 2(1*H*)-pyrimidinones **5a-h**.

Dans le Tableau ci-dessous nous résumons les différents dimères ainsi que les rendements.

Tableau 3. Synthèse de dimères des 2(1*H*)-pyrimidinones **5a-h**.

Composés	Azides	Alcynes	Rdts ^a
5a	3n	3m	85%
5b	3n	3t	72%
5c	3u	3t	68%
5d	3u	3m	86%
5e	3n	3s	63%
5f	3n	3l	76%
5g	3u	3l	66%
5h	3u	3s	70%

^aRendements isolés

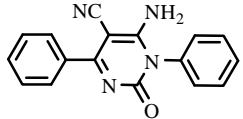
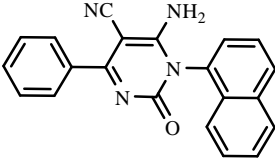
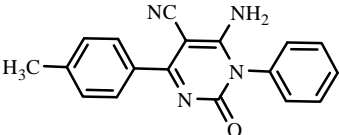
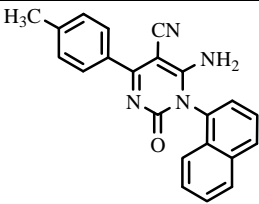
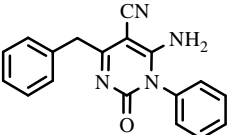
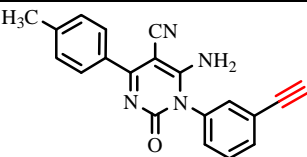
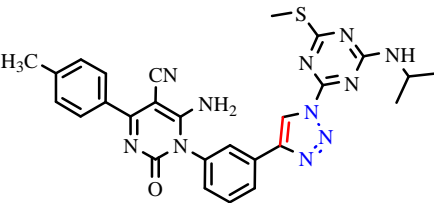
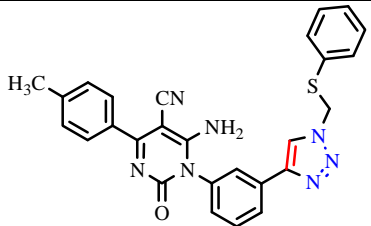
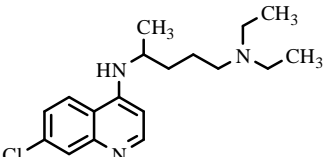
La principale caractéristique des dimères des 2(1*H*)-pyrimidinones en spectroscopie IR est la persistance des bandes d'absorptions vers 2210 cm⁻¹ et 3300 cm⁻¹ correspondant aux groupements CN et NH₂. Les spectres RMN ¹H confirment la formation des dimères de 2(1*H*)-pyrimidinone. En effet, on note la présence d'un singulet entre 8,5-9,5 ppm, intégrant pour 1H, correspondant au proton du noyau triazole. Aussi on constate la disparition du singulet à 4,3 ppm relatif au proton du C≡C-H de l'alcyne vrai. La spectrométrie de masse des composés synthétisés (ESI) montre un pic quasi-moléculaire [M+H]⁺ à 670 ainsi que le pic [M+Na]⁺ à *m/z* = 692.

II.3. Activités biologiques

Les dérivés des 2(1*H*)-pyrimidinones possèdent diverses activités biologiques parmi lesquelles des propriétés insulino-mimétiques [76], anti-inflammatoires [77] et antiprolifératives [78].

Deux modèles *in vitro* ont été utilisés pour évaluer les propriétés des 2(1*H*)-pyrimidinones, l'un pour tester la cytotoxicité (cellules humaines mammaires, MCF-7), l'autre pour tester d'éventuelles propriétés antiplasmodiales (globules rouges humains parasités par *Plasmodium falciparum*, souche FcB1, résistante à la chloroquine). Les résultats de ces essais sont rapportés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Activités biologiques des 2(1*H*)-pyrimidinones.

Produit	Référence	CI ₅₀ (nM) FcB1	CC ₅₀ (μM) MCF-7	Indice de sélectivité = CC ₅₀ MCF-7 nM/ CI ₅₀ FcB1 nM
	3a	-	11,4	-
	3b	-	9,7	-
	3h	-	113,3	-
	3i	9286	97,1	10,45
	3o	-	113,3	-
	3s	-	105	-
	4a	20449	11,4	0.6
	4e	5282	13,7	2.6
	Chloroquine	150	19,4	167

CI₅₀: concentration inhibant 50% de la croissance.

Parmi les pyrimidinones testées sur la souche de *Plasmodium falciparum* FcB1, les résultats montrent que la chloroquine est environ 60 fois plus active que le produit **3i** qui présente une faible activité ($CI_{50} = 9\,286\text{ nM}$). Les autres produits testés ne sont pas actifs. La toxicité des produits **3h**, **3i**, **3o** et **3s** sur cellules MCF-7 est relativement peu élevée ($CC_{50} = 113,3$ à $105\text{ }\mu\text{M}$) tandis que celles des produits **3a** et **3b** est environ 10 fois plus élevée ($CC_{50} = 11, 4$ et $9,7\text{ }\mu\text{M}$).

La dérivation des pyrimidinones en triazoles permet d'obtenir de meilleures activités antiplasmodiales. Ainsi l'alcyne de départ, **3s**, qui est inactif, donne, après la cycloaddition 1,3 dipolaire, deux composés actifs, **4a** et **4e**, ayant respectivement des CI_{50} égales à $20\,449$ et $5\,282\text{ nM}$. Les composés **4a** et **4e** présentent des cytotoxicités égales, respectivement, à $11,4$ et $13,7\text{ }\mu\text{M}$, proches de celle de la chloroquine ($19,4\text{ }\mu\text{M}$). Ainsi le composé le plus actif parmi les triazoles présente un indice de sélectivité égale à $2,6$ qui est cependant beaucoup plus faible que celui de la chloroquine égale à 167 .

En conclusion, ces essais montrent l'absence d'activité antiplasmodiale ou de faibles activités pour les dérivés de 2(1*H*)-pyrimidinones tandis que les composés triazolés révèlent des activités. Ainsi les résultats obtenus avec le composé **4e** dont la CI_{50} est égale à $5\,282\text{ nM}$, permettent d'envisager, en perspective de ce travail, une modulation chimique pour améliorer l'activité.

Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons synthétisé des dérivés des 2(1*H*)-pyrimidinones de la famille de la cytosine à partir de l'action d'amines primaires aromatiques sur les dérivés de type 2,2-dicyanovinylcarbamate d'éthyle. Cette voie constitue une méthode originale de synthèse des hétérocycles azotés de type pyrimidinique de la famille de la cytosine. Cette méthode a l'avantage d'être assez générale et facile de mise en œuvre. Elle donne de bons rendements et utilise des réactifs courants.

Dans la deuxième partie, nous avons montré que la réactivité des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone vis-à-vis des différents azides a conduit à des 1,2,3-triazoles disubstitués originaux avec de très bons rendements en utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire.

La cycloaddition 1,3-dipolaire est une procédure efficace pour la synthèse des différents dimères de 2(1*H*)-pyrimidinone via l'action des dérivés éthyngyles du 2(1*H*)-pyrimidinone avec les dérivés azides du 2(1*H*)-pyrimidinone.

De cet ensemble de nouveaux composés, le dérivé **4e** de type triazole, présente une activité antiplasmodiale méritant un travail d'optimisation chimique pour améliorer son activité.

CHAPITRE III

DERIVES D'ISATOGENES : SYNTHÈSE, REACTIVITE VIA LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES

III. DERIVES D'ISATOGENES : SYNTHESE, REACTIVITE VIA LA CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ET ACTIVITES BIOLOGIQUES

Introduction

L'objectif de ce chapitre est de synthétiser de nouveaux dérivés des indolone-1-oxydes et d'examiner leurs propriétés biologiques. Notre laboratoire de Toulouse ayant précédemment démontré l'activité antipaludique d'une série d'isatogènes, nous sommes attachés, dans ce travail, à examiner les propriétés biologiques des nouveaux dérivés sur un modèle *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

Plusieurs méthodes permettant l'obtention des isatogènes ont été décrites dans la littérature. Le processus synthétique retenu dans ce chapitre a été précédemment mis au point au laboratoire [72]. Ce protocole est basé sur la préparation d'un intermédiaire *o*-nitrophénylacétylène qui sera cyclisé par la suite pour donner l'indolone-1-oxyde correspondante.

Dans un premier temps, le couplage de *Sonogashira* a été appliqué à la préparation des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylène. Nous abordons ensuite la synthèse des *bis*-isatogènes et des dérivés éthyngles d'isatogène. La cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre(I) (CuAAC) est utilisée pour étudier la réactivité des dérivés éthyngles d'isatogène. Enfin, les propriétés biologiques, activités antiplasmodiales et cytotoxicité, ont été examinées.

III.1. Synthèse des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylène

La synthèse des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylène est basée sur le couplage de *Sonogashira* entre les *o*-halo-nitroaryles et les alcynes terminaux en présence des catalyseurs, palladium(II) et cuivre(I).

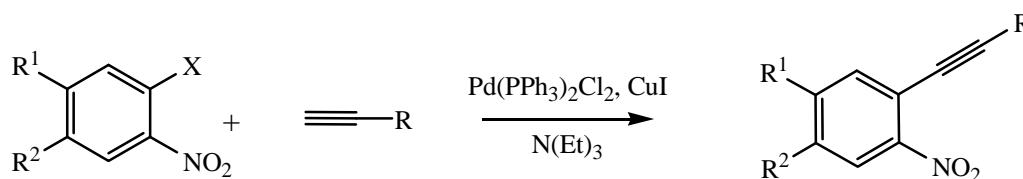
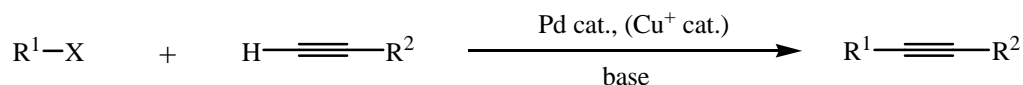


Schéma 1. Synthèse des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylène.

Couplages C-C ($\text{sp}^2\text{-sp}$) : couplage de *Sonogashira*

Le domaine de la catalyse homogène et les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition ont aujourd'hui une grande importance en chimie organique [79, 80]. Parmi toutes ces réactions, le couplage C-C ($\text{sp}^2\text{-sp}$) catalysé au palladium (avec ou sans co-catalyseur au cuivre) entre un halogénure ou un triflate d'aryle et un alcyne terminal est

devenu la méthode de choix pour synthétiser des composés aryles fonctionnalisés par un groupement alcyne [81] (Schéma 2).



R¹: aryle, hétéroaryle, vinyle

R²: aryle, hétéroaryle, alcène, alkyle, SiR³

X: I, Br, Cl, OTf

Schéma 2. Couplage croisé (sp²-sp) catalysé au palladium.

Heck *et al.* [82] et Cassar *et al.* [83] ont été les premiers à décrire des exemples de couplages (sp²- sp) en 1975 faisant intervenir des complexes de palladium à ligands phosphanes et nécessitant des températures élevées (>100°C). La même année, Sonogashira et Hagihara décrivent que l'ajout catalytique d'un sel de cuivre(I) accélérera considérablement la réaction ce qui rendait la procédure de couplage sp²-sp efficace à température ambiante. Cette observation était inspirée de la réaction de Stephens-Castro [84, 85] connue depuis 1963 comme couplage direct entre un acétylure de cuivre et un halogénure d'aryle. La procédure de Sonogashira et Hagihara catalysée au palladium et utilisant un sel de cuivre(I) comme co-catalyseur s'est rapidement imposée comme la méthode de choix pour réaliser des couplages sp²-sp. Chinchilla et Nájera [86] ont publié en 2007 une revue décrivant les différents systèmes catalytiques développés pour la réaction de *Sonogashira* ainsi que des exemples d'utilisation de cette procédure pour la synthèse de produits naturels ou encore de nanostructures pour les sciences des matériaux. Le principal inconvénient souvent rencontré avec la réaction de *Sonogashira* est une réaction secondaire de dimérisation de l'alcyne terminal selon un processus oxydant connu sous le nom de réaction de Glaser [87, 88]. Depuis de nombreuses recherches ont été menées pour développer des procédures excluant le co-catalyseur de cuivre(I). Ces procédures, injustement appelées 'copper-free Sonogashira' plutôt que couplages de Heck et/ou Cassar, se concentrent sur l'optimisation du système catalytique (palladium-ligand) et utilisent généralement un excès d'amine. Le mécanisme exact de la réaction de *Sonogashira* co-catalysée avec du cuivre n'est pas encore connu. Il est très difficile d'isoler des espèces organométalliques intermédiaires en partant du mélange réactionnel homogène. Cependant, l'utilisation de différentes techniques spectroscopiques a permis d'identifier certains intermédiaires réactionnels et de proposer plusieurs voies mécanistiques plausibles pour cette réaction. Ces réactions peuvent fonctionner avec des quantités très faibles de catalyseur et parfois même après l'arrêt de la réaction, où des traces

de catalyseurs entretiennent le processus réactionnel par exemple dans une solution servant aux mesures analytiques (GC, NMR ...). De plus, les sources commerciales de palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$...) contiennent des traces d'autres métaux, dont le cuivre, pouvant intervenir dans le déroulement du cycle catalytique. La réaction co-catalysée avec du cuivre est supposée fonctionner selon deux cycles catalytiques indépendants (Schéma 3a) où la complexation du Cu^+ avec l'alcyne permet sa déprotonation par la base pour former un acétylure de cuivre qui s'insère ensuite dans le cycle catalytique du palladium.

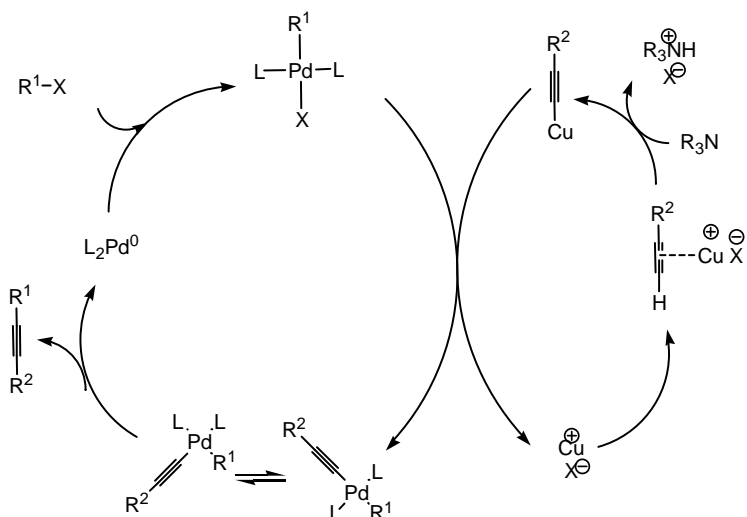


Schéma 3a. Mécanisme supposé pour la réaction de *Sonogashira* co-catalysée Pd et Cu (extrait modifié de Chinchilla et Nájera) [86].

Dans le cas de la réaction catalysée uniquement avec le palladium (Schéma 3b), l'abaissement du pKa de l'alcyne est supposé intervenir par complexation avec une espèce intermédiaire de palladium(II).

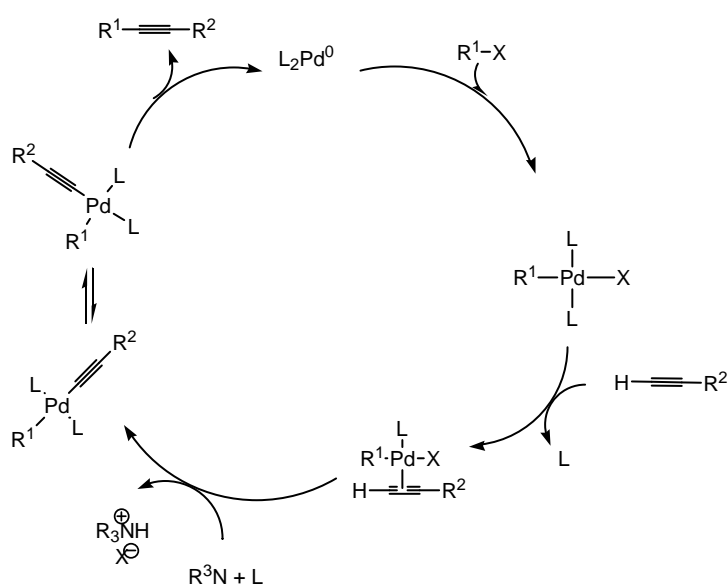


Schéma 3b. Mécanisme supposé pour la réaction catalysée au Pd uniquement (extrait modifié de Chinchilla et Nájera) [86].

III.2. Synthèse des dérivés du *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzène

La réaction de couplage de *Sonogashira* entre deux équivalents d'*o*-halo-nitroaryles **6a-c** et un équivalent de 1,3- ou 1,4-*bis*-éthynylbenzènes en présence de palladium(II) et cuivre(I) catalytiques dans la triéthylamine a conduit à des dérivés de *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzène **7a-f** (Schéma 4). Les résultats obtenus pour la synthèse des *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzène sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Synthèse des dérivés *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzène.

Composés	<i>o</i> -halo-nitroaryles	(<i>m, p</i>)	Rdts ^a
7a	6a	<i>m</i>	68%
7b	6a	<i>p</i>	53%
7c	6b	<i>m</i>	54%
7d	6b	<i>p</i>	47%
7e	6c	<i>m</i>	61%
7f	6c	<i>p</i>	58%

^aRendements isolés

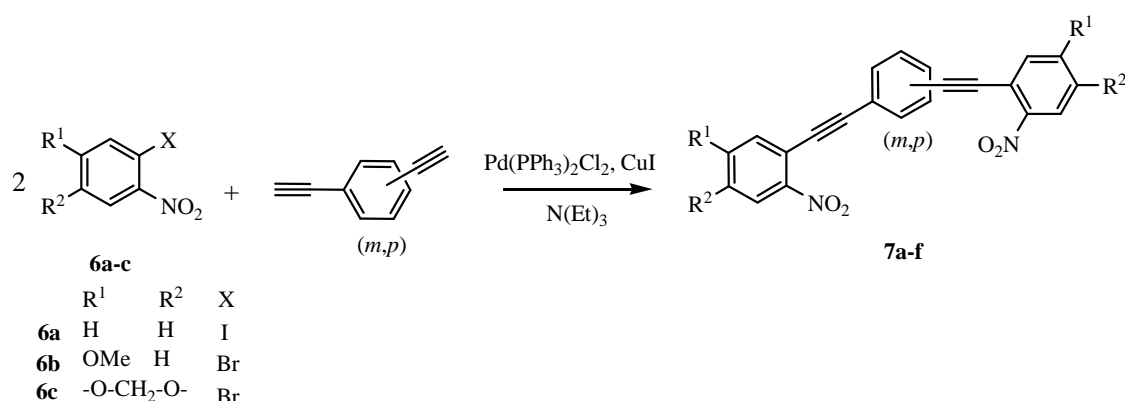


Schéma 4. Synthèse des *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzènes.

La RMN ¹H confirme la structure des composés **7a-f** avec la disparition d'un singulet à 4,4 ppm intégrant 2H relatif aux protons de C≡CH du 1,3- ou 1,4-*bis*-éthynylbenzènes. De plus, la RMN ¹³C fait apparaître deux signaux à 86 et 95 ppm attribués aux carbones du groupement éthynylène -C≡C-.

III.3. Synthèse du 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphenyl)éthynyl)-2-nitrobenzène

La réaction de couplage de *Sonogashira* appliquée entre le 1-bromo-4-chloro-2-nitrobenzène **6d** et les 1,4-*bis*-éthynylbenzènes en équimolaire dans les mêmes conditions de la réaction précédente a conduit à des 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphenyl)éthynyl)-2-nitrobenzène.

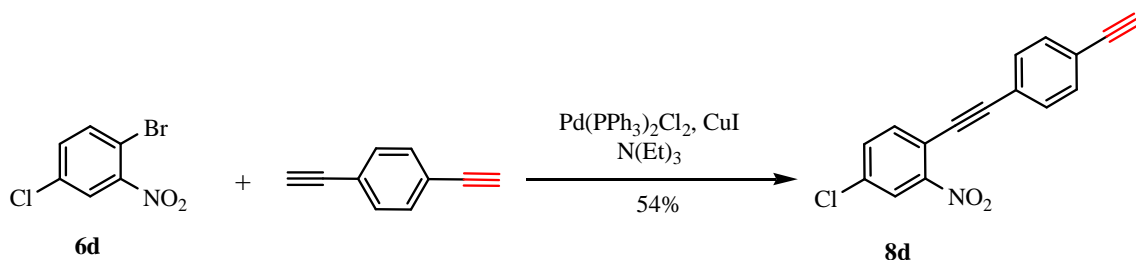


Schéma 5. Réaction de couplage entre le 1-bromo-4-chloro-2-nitrobenzène et le diéthynylbenzène.

Le produit **8d** a été facilement identifié par différentes techniques spectroscopiques. Ainsi la RMN ^1H confirme bien le couplage des deux synthons. En effet, on note la présence d'un singulet à 4,3 ppm intégrant 1H relatif au proton de $\text{C}\equiv\text{CH}$. De plus, la RMN ^{13}C fait apparaître deux signaux à 86 et 95 ppm attribués aux carbones du groupement éthylnylène.

III.4. Synthèse des *bis*-isatogènes

La réaction de cycloisomérisation des *bis*-(2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzènes **7a-f** catalysée par $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) dans le dichlorométhane à la température ambiante ou dans le chloroforme sous reflux a conduit à des *bis*-isatogènes.

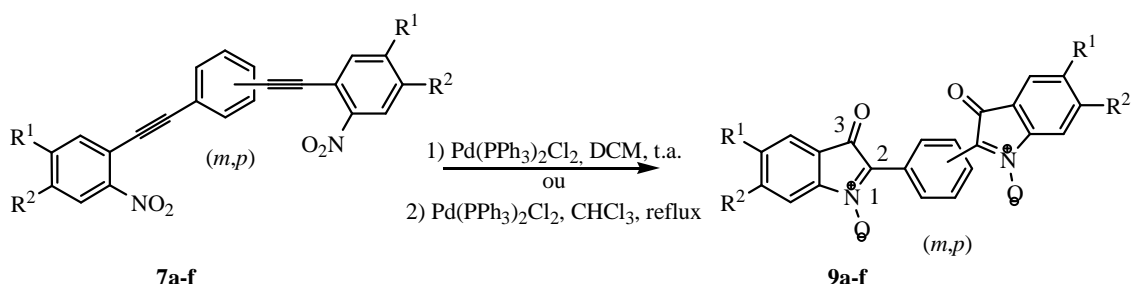


Schéma 6. Synthèse des *bis*-isatogènes.

Les résultats obtenus pour la synthèse de nouveaux *bis*-isatogènes **9a-f** sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des *bis*-isatogènes.

Composés	<i>Bis</i> -(2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzènes	Méthode (1) ^a	Méthode (2) ^a
9a	7a	71%	66%
9b	7b	53%	48%
9c	7c	45%	51%
9d	7d	42%	47%
9e	7e	51%	54%
9f	7f	38%	45%

^aRendements isolés

La principale caractéristique des *bis*-isatogènes en spectroscopie IR est la présence de deux bandes d'absorption vers 1702 et 1029 cm^{-1} correspondant respectivement à C=O et NO. Les spectres RMN ^{13}C confirment la formation des *bis*-isatogènes **9**. En effet, on note la présence de deux signaux à 186 et 149 ppm relatifs respectivement aux carbones C-3 et C-2.

III.5. Synthèse du 6-chloro-2-(4-éthynylphényl)-isatogène

La réaction de cycloisomérisation du 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphényl)éthynyl)-2-nitrobenzene **8d** catalysée par le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) dans le dichlorométhane à la température ambiante a conduit au 6-chloro-2-(4-éthynylphényl)-isatogène **10d** avec un rendement de 64%.

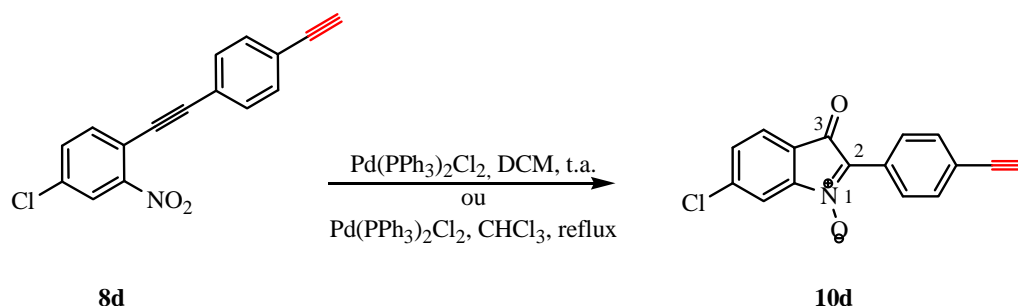


Schéma 7. Synthèse d'isatogène éthynylé **10d**.

Le produit **10d** a été aisément identifié par différentes techniques spectroscopiques. On observe en IR un pic à la région de 1702 cm^{-1} caractéristique de la fonction C=O et une bande d'absorption dans la région 1029 relative de la NO. La RMN ^1H confirme la structure d'isatogène éthynylé **10d** avec la présence d'un singulet à 4,4 ppm intégrant 1H relatif au proton de $\text{C}\equiv\text{CH}$. De plus, la RMN ^{13}C fait apparaître un signal à 185 ppm attribué au carbone de la fonction C=O et un signal à 149 ppm relatif au carbone (C-2).

III.6. Application de la chimie clic aux dérivés éthynyles d'isatogènes

L'étude de la réaction de couplage entre l'isatogène éthynylé **10d** et l'aziprotryne **A₂** a été réalisé en conditions classiques sulfate de cuivre (II) et ascorbate de sodium catalitiques dans le DMF/ H_2O), conduisant au cycloadduit désiré **11d**.

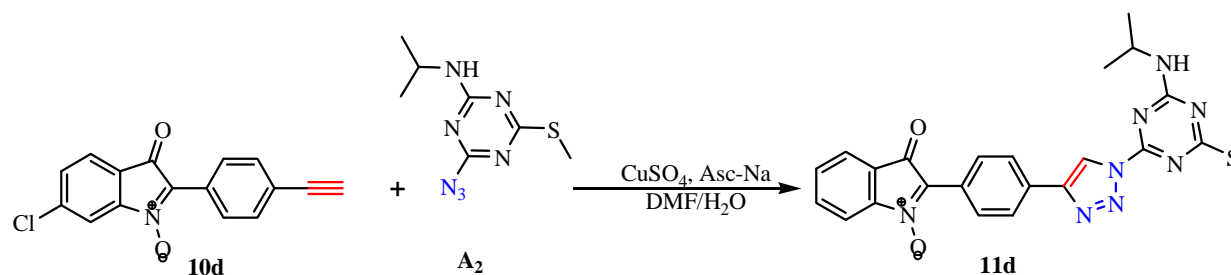


Schéma 8. Couplage par *chimie clic* de l'alcyne **10d** et de l'aziprotryne **A₂**

Ce composé a été identifié par la spectrométrie de masse (ESI) qui montre un pic à $m/z = 470$ correspond à l'adduit $[M+H]^+$, Notons que le rendement de cette réaction est faible, ceci est dû à la formation de plusieurs produits secondaires (observation par LC.MS). Le même comportement est observé lors de la réaction entre le 2-(4-ethynylphenyl)-isatogène **60** [70] et **A₃**).

Nous avons émis l'hypothèse que le milieu de couplage réducteur (couplage Cu(II) / ascorbate de sodium) était probablement à l'origine du manque de « fidélité » inattendu de la réaction de couplage. Nous prévoyons ultérieurement à utiliser des conditions opératoires moins réductrices (utilisation de Cu(I)).

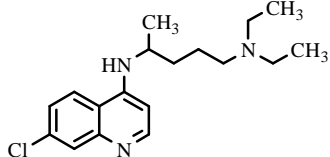
III.7. Activités biologiques

Les isatogènes possèdent différentes propriétés biologiques rapportées dans la littérature comme rappelé dans le Chapitre I. Etant donné les travaux antérieurs du laboratoire sur les activités antiplasmodiales *in vitro* et antipaludiques *in vivo* des isatogènes, nous avons étudié les propriétés de cytotoxicité (cellules humaines mammaires, MCF-7) et d'activités antiplasmodiales (globules rouges humains parasités par *Plasmodium falciparum*, souche FCB1, résistante à la chloroquine) des six nouveaux composés synthétisés de type *bis*-isatogène. Les résultats de ces essais sont rapportés dans le Tableau 3.

Notons, tout d'abord, que les activités biologiques des nouveaux composés sont comparées à celles des produits parents, « *mono*-isatogènes ». Rappelons que les trois produits parents à la base du travail de synthèse sont : 1) le 2-phenyl-3H-indol-3-one 1-oxyde ou le 2-phényl-isatogène **52** [70] ; 2) le 5-methoxy-1-oxy-2-phenyl-indol-3-one ou le 5-méthoxy-2-phenyl-isatogène **17** [70] ; 3) le 5-oxy-6-phenyl-[1,3]dioxolo-[4,5-*f*]indol-3-one **63** [70]. Ainsi, le Tableau 3 donne la structure et les activités de chaque produit parent et des deux dérivés *bis*-isatogène en position méta ou para.

Tableau 3. Activités biologiques des *bis*-isatogènes.

composé	structure	CI ₅₀ (nM) ^a FcB1	CC ₅₀ (μM) ^a MCF-7	Indice de sélectivité = CC ₅₀ MCF-7 nM/ CI ₅₀ FcB1 nM
52		889	19.5	22
9a		763	> 27.2	> 35.6
9b		2720	> 27.2	> 10
17		184	13.4	73
9c		3738	> 10	> 3
9d		6074	> 10	> 1.6
63		1890	nd	nd
9e		3508	> 21.9	> 6
9f		4324	> 21.9	> 5

Chloroquine		150	19,4	167
-------------	---	-----	------	-----

^a, essais tripliqués mais non répétés sur des expériences indépendantes ; écart type ± 100 nM

L'objectif de l'étude a été de comparer : i) l'activité du « *bis*-isatogène » par rapport au « *mono*-isatogène » parent correspondant (**52**, **17** et **63**) [70]; ii) l'activité du dérivé *bis*-isatogène en position méta par rapport à sa dérivation en position para ; iii) l'effet des substituants R¹ et R².

Les composés parents présentent de meilleures activités antiplasmodiales (CI₅₀/nM : **52** = 889; **17** = 184; **63** = 1890) que les dérivés *bis*-isatogène dont l'intervalle d'activités se situe entre 763 et 6074 nM. Il est à noter, cependant, que l'activité du composé *bis*-isatogène **52-bis** est équivalente à celle du composé parent **52**, la différence d'activité n'étant pas significative dans les conditions expérimentales du modèle biologique utilisé.

L'activité des dérivés en position méta est toujours meilleure que celles des composés dérivés en position para.

Dans la série précédemment publiée [70], il a été montré que les meilleures activités étaient obtenues avec en R¹ (Figure 2) un groupement méthoxy et en R³ un groupement diméthylamino. Ceci explique la bonne activité du composé parent **17**.

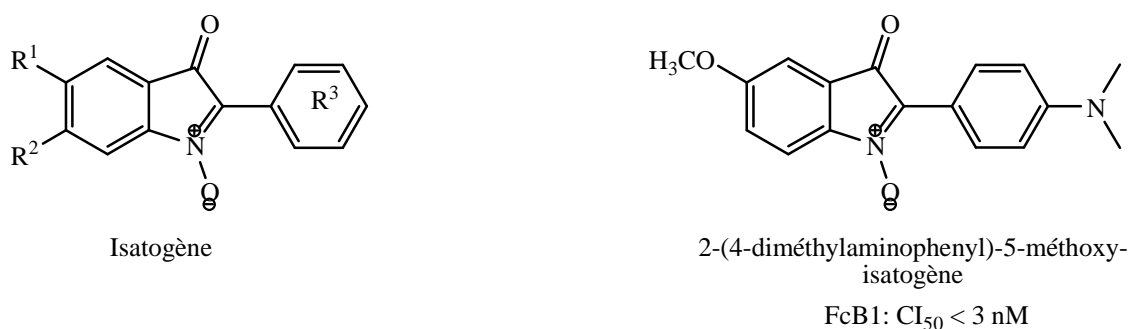


Figure 2. Structure générale des isatogènes et de l'analogue actif sur FcB1.

Parmi les composés parents, le composé **17** est le plus actif (CI₅₀ = 184 nM). Cependant ses formes « *bis* » sont 20 fois (méta) et 30 fois (para) moins actives. Ainsi l'introduction de deux motifs indolone sur la structure n'améliore pas l'activité antiplasmodiale. Ceci montre l'importance du motif diméthylamino pour une bonne activité et l'effet négatif de l'encombrement stérique ainsi créé dans ces formes « *bis* ».

Etant donné la relative bonne activité du composé **9a**, il serait intéressant dans les perspectives de ce travail de placer un substituant méthoxy sur le phényl indolique et un groupement diméthylamino sur le phényl de l'autre indolone soit sur le phényl externe en position méta.

En conclusion la conservation de l'activité par l'introduction du groupement « isotogène » sur le phényl de la position R³, en méta, permet de envisager le design d'outils moléculaires porteurs de groupements fluorophores à cette même position, à des fins analytiques pour comprendre les mécanismes d'action de ces molécules sur *Plasmodium falciparum*, par exemple par microscopie de fluorescence.

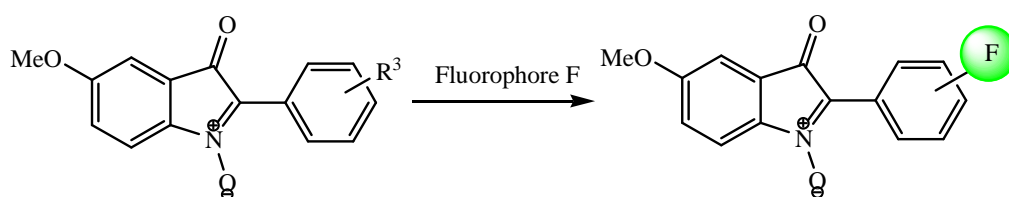
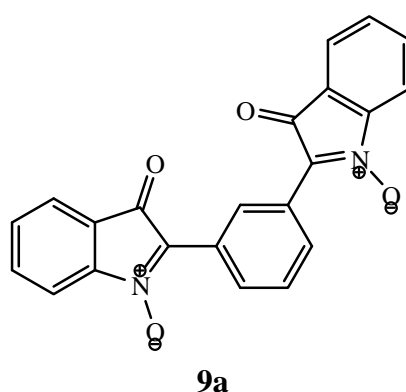


Figure 3. Synthèse d'isatogènes fluorescents.

Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons synthétisé des *bis*-isatogènes et des éthylnes d'isatogène à partir de la cycloisomérisation des dérivés d'*o*-nitrophénylacétylène catalysée par le Pd(PPh₃)₂Cl₂. Ensuite, nous avons montré que la cycloaddition 1,3-dipolaire des dérivés éthylnes d'isatogènes vis-à-vis des différents azides a conduit à des 1,2,3-triazoles disubstitués avec de très faibles rendements avec formation des produits secondaires. Nous avons émis l'hypothèse que le milieu de couplage réducteur (couplage Cu(II) / ascorbate de sodium) n'est pas en faveur de la sélectivité de la réaction de couplage.

De cet ensemble de nouveaux composés, le dérivé **9a** de type *bis*-isatogène présente une activité antiplasmodiale méritant un travail d'optimisation chimique pour améliorer son activité.



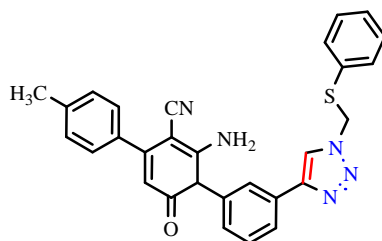
CONCLUSION

CONCLUSION

La synthèse de 1,2,3-triazoles disubstitués originaux *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre(I) entre un alcyne et un azoture (CuAAC), en utilisant les dérivés éthyngyles de la 2(1*H*)-pyrimidinone, les dérivés azides de la 2(1*H*)-pyrimidinone et les dérivés éthyngyles d'isatogènes, a constitué le principal objectif de ce travail.

Dans la première partie, nous avons montré que l'action d'amines primaires aromatiques sur les dérivés de type 2,2-dicyanovinylcarbamate d'éthyle constitue une méthode originale de synthèse d'une variété de 2(1*H*)-pyrimidinones de la famille de la cytosine avec de bons rendements et utilisant des réactifs courants. La réactivité des dérivés éthyngyles de la 2(1*H*)-pyrimidinone vis-à-vis des différents azides *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire a conduit à des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués avec des rendements de l'ordre de 75%.

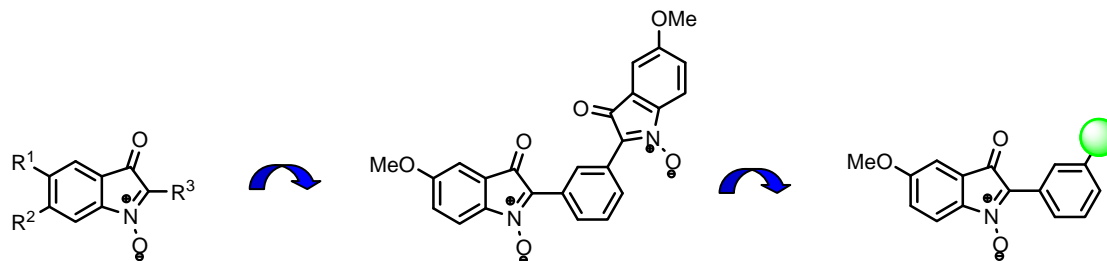
Les essais biologiques ont montré l'absence d'activité antiplasmodiale *in vitro* sur le modèle de *Plasmodium falciparum* (parasite responsable du paludisme) ou de faibles activités pour les 2(1*H*)-pyrimidinones tandis que les composés triazolés sont actifs. De cet ensemble de nouveaux composés, le dérivé **4e** de type triazole mérite la mise en route d'un travail d'optimisation chimique pour améliorer l'activité.



4e

Nous avons consacré la deuxième partie de ce mémoire à la synthèse de *bis*-isatogènes et à la synthèse et à l'étude de la réactivité des dérivés éthyngyles d'isatogènes vis-à-vis des différents azides *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans un premier temps, nous avons montré que le couplage de *Sonogashira* entre deux équivalents d'*o*-halo-nitroaryles et un équivalent de 1,4- or 1,3-*bis*-éthyngylbenzènes en présence des catalyseurs palladium(II) et cuivre(I) dans la triéthylamine, donne des *bis*-(2-(2-nitrophenyl)éthyngyl)benzènes. Ces intermédiaires stables ont été convertis en *bis*-isatogènes *via* une cycloisomérisation. La synthèse de dérivés éthyngyles d'isatogènes a ensuite été réalisée dans les mêmes conditions que celles des *bis*-isatogènes mais avec un seul équivalent d'*o*-halo-nitroaryle. Dans cette série, trois dérivés de *bis*-isatogène présentent des activités biologiques *in vitro* sur le modèle de *Plasmodium*

falciparum. La conservation de l'activité par l'introduction du groupement isotogène sur le phényl de la position R³, en méta, permet d'envisager le "design" d'outils moléculaires porteurs de groupements fluorophores à cette même position à des fins de compréhension des mécanismes d'action de ces molécules sur *Plasmodium falciparum*.



La cycloaddition 1,3-dipolaire des dérivés éthylnes d'isotogènes vis-à-vis des différents azides a conduit à des 1,2,3-triazoles disubstitués originaux en présence de cuivre(II) et d'ascorbate de sodium et permet d'envisager la synthèse de dérivés fluorescents pour l'étude des mécanismes d'action de ces molécules sur différents modèles biologiques, en collaboration avec des parasitologues.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Matériels et méthodes

1.1. Appareillage

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le DMSO sur un spectromètre AC BRUKER fonctionnant respectivement à des fréquences de 300 (^1H) et 75 (^{13}C) MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les caractérisations sont rapportées de la façon suivante : δ : déplacement chimique en ppm (multiplicité, nombre de protons, attribution). Les abréviations s, d, t, q, m signifient respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet et multiplet. L'abréviation C_q est utilisée pour préciser le caractère quaternaire de l'atome de carbone désigné.

Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer PARAGON 1000 FT-IR à partir des composés purs en dispersion dans des pastilles de KBr.

Les températures de fusion ont été mesurées sur des échantillons placés dans des capillaires avec un appareil Electrothermal 9300 et ne sont pas corrigés.

Les puretés des produits ont été déterminés par la méthode LC-PDA-MS et sont dans l'intervalle de 96-99%.

Diffraction des Rayons X (DRX): un monocristal de chacun des composés **3b**, **3h**, **3v** a été monté sur un diffractomètre Oxford-Diffraction XCALIBUR CCD. L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés avec le logiciel CRYSTALIS PRO1. Les structures ont été trouvées par des méthodes directes (SIR92) [89] et affinées par la méthode des moindres carrées sur F^2 en utilisant CRISTALS. DIAMOND 3.1 [90] a été utilisé pour les représentations moléculaires. Tous les atomes autres que l'hydrogène ont été affinés anisotropiquement. Les atomes H ont été placés de façon géométrique et également affinés. Les facteurs de diffusion sont tirés de "*International Table for X-ray Crystallography*" [91]. Les données des cristaux ainsi que les paramètres d'affinement sont fournis dans l'annexe. Les fichiers d'information cristallographique (CIF) ont été déposés sur la base de données cristallographique de Cambridge (Cambridge Crystallographic Data Centre). CCDC contiennent les données cristallographiques pour les deux composés. Ces données peuvent être obtenues gratuitement *via* www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

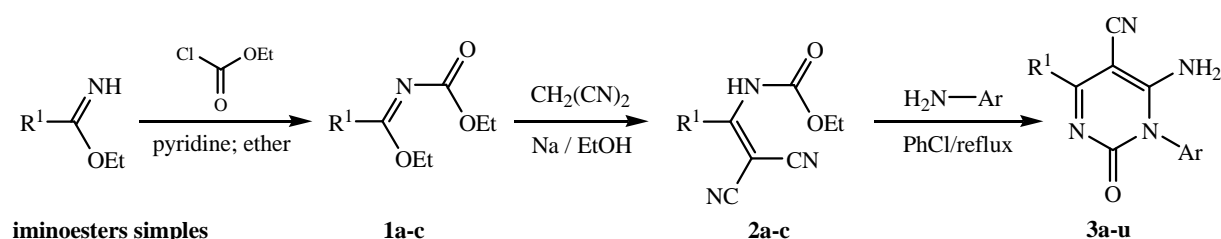
Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre (Finnigan LCQ Deca XP Max). La méthode d'ionisation utilisée est l'électrospray (ESI).

1.2. Chromatographies

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées en utilisant le gel de silice (60-200 mesh E. Merck). Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaques de gel de silice de type 60F₂₅₄ (E. Merck Kieselgel 60 F-254) avec détection par une lampe UV (254 nm) puis révélées à une solution de vanilline sulfurique.

2. Synthèse organique et caractérisation physico-chimique

2.1. Synthèse des dérivés de 2(1H)-pyrimidinone 3a-u (Chapitre II)



a) Synthèse des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle 2a-c [73]

Préparation des iminoesters simples

On dissout une quantité calculée de gaz chlorhydrique sec dans un mélange équimolaire de nitrile et d'éthanol absolu maintenu à une température voisine de 0 °C par un mélange glace-sel. Le mélange est alors laissé au congélateur à -20 °C jusqu'à précipitation. Le précipité de chlorhydrate qui apparaît est hydrolysé par une solution froide de soude (pour une mole de ce précipité on utilise 80 g de soude dans un litre d'eau). La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther diéthylique, les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. On distille le résidu huileux sous vide, on obtient un liquide huileux incolore.

Préparation des iminoesters N-éthoxycarbonylés 1a-c

Ces produits ont été synthétisés en utilisant la méthode rapportée [73]. Dans un tricol de 250 ml équipé d'un agitateur mécanique, on introduit une solution de $2 \cdot 10^{-2}$ moles d'iminoester simple et de $2 \cdot 10^{-2}$ moles de pyridine dans 200 ml d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C avant l'addition lente de $2 \cdot 10^{-2}$ moles du chloroformiate d'éthyle dans 20 ml

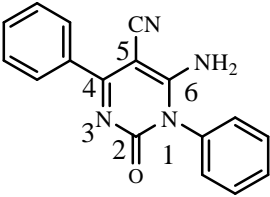
d'éther anhydre. Après une heure d'agitation à 0 °C, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante et agité ainsi pendant 12 heures. On filtre le chlorhydrate de pyridine. On chasse le solvant puis on distille le résidu sous vide. On obtient un liquide huileux.

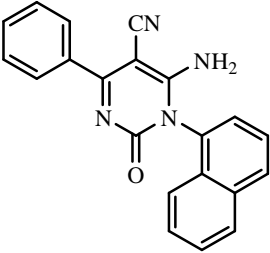
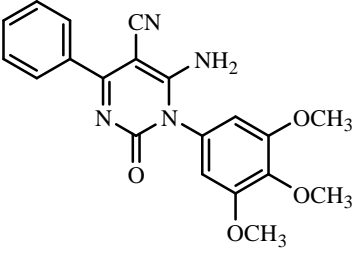
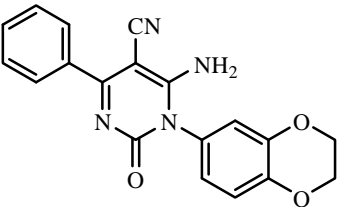
Synthèse des 2,2-dicyanovinylcarbamates d'éthyle 2a-c

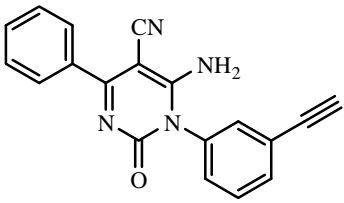
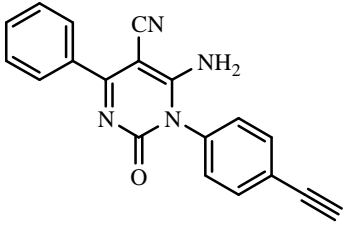
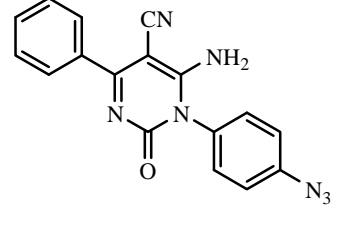
Dans un erlen de 100 ml muni d'une agitation magnétique, on solubilise 10^{-2} moles (0,23 g) de sodium dans 70 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 10^{-2} moles (0,66 g) de malononitrile et 10^{-2} moles d'iminoesters *N*-éthoxycarbonylés **1**. Après 18 heures d'agitation à la température ambiante, on évapore le solvant. Le sel obtenu est hydrolysé par une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther éthylique, les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis évaporées à la rotavapeur. On obtient un précipité blanc qui est recristallisé dans un solvant approprié.

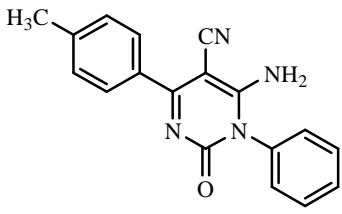
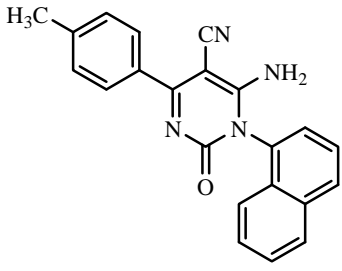
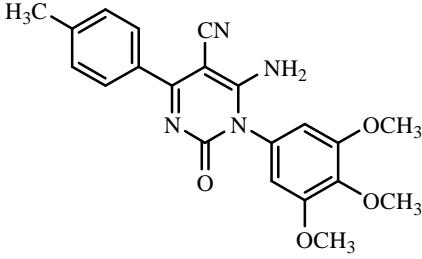
b) Synthèse des 6-amino-5-cyano-1,4-disubstituées-2(1*H*)-pyrimidinones 3a-u

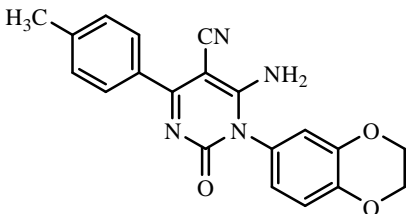
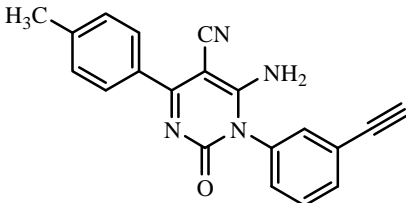
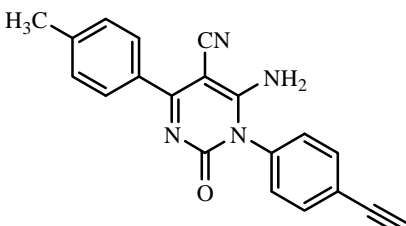
Un mélange de 10^{-2} moles de 2,2-dicyanovinylcarbamate d'éthyle **2** et $1,2 \cdot 10^{-2}$ moles d'amines primaires aromatiques dans 25 ml de chlorobenzène est chauffé sous reflux à 110 °C pendant 2-4 heures. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (Silica gel 60 F-254). Le mélange est alors refroidi, le précipité formé est isolé par filtration et lavé par l'éthanol chaud et par l'éther éthylique pour **3e**, **3f**, **3l**, **3m**, **3s** et **3t**.

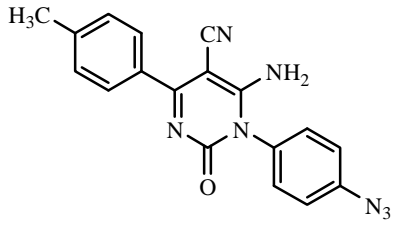
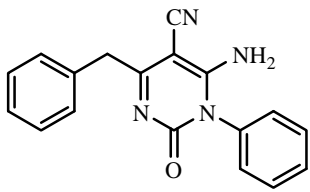
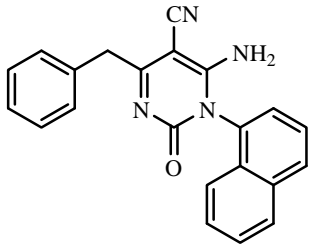
Structure des 2(1 <i>H</i>)-pyrimidinones synthétisées	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1,4-diphenyl-2(1H)-pyrimidinone (3a)</i>. Cristaux blancs, Rdt (75%), $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$, $M = 288 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 252–254 °C, $R_f = 0.21$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450–3310 (NH_2), 2212 (CN), 1665 (C=O), 1616 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 7.34\text{--}7.82$ (m, 12H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (DMSO-d_6): $\delta = 72.9$ (C-5), 117.1 (CN), 128.8, 128.9, 130, 130.7, 131.5, 135.1, 137.5, 154.1 (C-2), 160.5 (C-4), 172 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 599 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 35), 311 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 4), 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).</p>

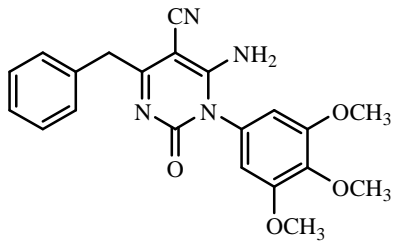
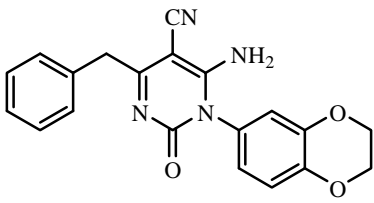
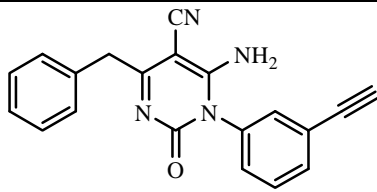
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(naphthalen-1-yl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3b)</i>. Solide blanc grisâtre, Rdt (68%), C₂₁H₁₄N₄O, M = 338 g·mol⁻¹, p.f 198–200 °C, R_f = 0.54 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2211 (CN), 1672 (C=O), 1620 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 7.42–8.15 (m, 14H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 73.1 (C-5), 117.2 (CN), 122, 127.1, 127.2, 127.8, 128, 128.8, 129, 129.2, 129.7, 130.7, 131.5, 131.6, 135.1, 137.6, 154.2 (C-2), 160.9 (C-4), 172.6 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 699 ([2M+Na]⁺, 16), 339 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3c)</i>. Solide blanc jaunâtre, Rdt (71%), C₂₀H₁₈N₄O₄, M = 378 g·mol⁻¹, p.f 255–257 °C, R_f = 0.21 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2209 (CN), 1687 (C=O), 1620 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 3.74 (s, 6H, 2OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 7.39–7.60 (m, 9H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 56.5 (2C, 2OCH₃), 60.4 (OCH₃), 72.6 (C-5), 106.4, 117.1 (CN), 125.9, 128.6, 130.5, 136.9, 138, 138.4, 153.9, 154 (C-2), 160.7 (C-4), 172 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 779 ([2M+Na]⁺, 3), 379 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3d)</i>. Solide brun, Rdt (74%), C₁₉H₁₄N₄O₃, M = 346 g·mol⁻¹, p.f 283–285 °C, R_f = 0.49 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2210 (CN), 1696 (C=O), 1662 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 4.30 (s, 4H, 2CH₂), 6.80–7.59 (m, 10H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 64.5 (CH₂), 64.6 (CH₂), 72.6 (C-5), 117.2 (CN), 118.5, 121.7, 125.7, 127.6, 129.2, 131.9, 137.7, 138.1, 144.5, 144.6, 154.1 (C-2), 160.7 (C-4), 171.8 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 715 ([2M+Na]⁺, 8), 347 ([M+H]⁺, 100).</p>

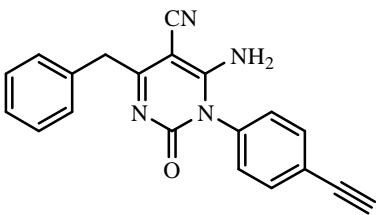
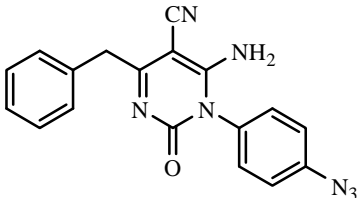
	<p>6-Amino-5-cyano-1-(3-ethynylphenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3e). Solide jaune, Rdt (62%), C₁₉H₁₂N₄O, M = 312 g·mol⁻¹, p.f 237–239 °C, R_f = 0.52 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 3270 (≡C-H), 2209 (CN), 1665 (C=O), 1636 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 4.32 (s, 1H, C≡CH), 7.27–7.86 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 73.7 (C-5), 82.4 (C≡CH), 83.2 (C≡CH), 117.2 (CN), 124.1, 128.6, 129.2, 129.9, 131.1, 132.4, 133.4, 134.5, 135.4, 141.5, 154 (C-2), 160.5 (C-4), 171.7 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 647 ([2M+Na]⁺, 21), 313 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p>6-Amino-5-cyano-1-(4-ethynylphenyl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3f). Solide blanc, Rdt (60%), C₁₉H₁₂N₄O, M = 312 g·mol⁻¹, p.f 206–208 °C, R_f = 0.57 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 3268 (≡C-H), 2210 (CN), 1676 (C=O), 1635 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 4.31 (s, 1H, C≡CH), 7.34–7.91 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 73.7 (C-5), 82.3 (C≡CH), 83.2 (C≡CH), 117.2 (CN), 125, 128.5, 130.1, 131.2, 132.4, 133.4, 135.4, 141.3, 154 (C-2), 160 (C-4), 172.1 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 647 ([2M+Na]⁺, 10), 313 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p>6-amino-1-(4-azidophenyl)-5-cyano-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3g). Solide gris, Rdt (66%), C₁₇H₁₁N₇O, m = 329 g·mol⁻¹, p.f 229–231 °C, R_f = 0.46 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2210 (CN), 2096 (N₃), 1674 (C=O), 1619 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,50–8,1 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 72.9 (C-5), 117 (CN), 128.8, 128.9, 129.2, 130, 130.7, 131.5, 135.1, 137.5, 154.1 (C-2), 160.5 (C-4), 172 (C-6); MS-(+)ESI: m/z(%): 681 ([2M+Na]⁺, 35), 352 ([M+Na]⁺, 6), 330 ([M+H]⁺, 100).</p>

	<p><i>6-Amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3h)</i>. Solide blanc, Rdt (73%), C₁₈H₁₄N₄O, M = 302 g·mol⁻¹, p.f 257–259 °C, R_f = 0.47 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2211 (CN), 1674 (C=O), 1619 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.52 (s, 3H, CH₃), 7.45–7.9 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.5 (CH₃), 72.6 (C-5), 118.3 (CN), 128.8, 129, 130.1, 130.8, 131.5, 132.4, 135.1, 137.5, 154.3 (C-2), 160.8 (C-4), 172.5 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 627 ([2M+Na]⁺, 31), 325 ([M+Na]⁺, 3), 303 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-(naphthalen-1-yl)-2(1H)-pyrimidinone (3i)</i>. Solide vert grisâtre, Rdt (67%), C₂₂H₁₆N₄O, M = 352 g·mol⁻¹, p.f 261–263 °C, R_f = 0.57 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2209 (CN), 1686 (C=O), 1617 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 7.38–8.15 (m, 13H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.5 (CH₃), 72.4 (C-5), 118.3 (CN), 122.5, 127, 127.2, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 129.3, 129.8, 130.7, 131.4, 132.1, 135.6, 137.7, 154.6 (C-2), 161 (C-4), 172.8 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 727 ([2M+Na]⁺, 15), 353 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3j)</i>. jaune, Rdt (75%), C₂₁H₂₀N₄O₄, M = 392 g·mol⁻¹, T.f 292–294 °C, R_f = 0.53 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2212 (CN), 1671 (C=O), 1625 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 6H, 2OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 7.4–7.59 (m, 8H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.4 (CH₃), 56.6 (2C, 2OCH₃), 60.4 (OCH₃), 72.6 (C-5), 106.4, 117.1 (CN), 125.8, 128.6, 130.5, 137.5, 138.1, 138.5, 154, 154.5 (C-2), 160.6 (C-4), 171.9 (C-6); MS-(+)-ESI: m/z (%): 393 ([M+H]⁺, 100).</p>

	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3k)</i>. Solide jaune, Rdt (72%), C₂₀H₁₆N₄O₃, M = 360 g·mol⁻¹, p.f 284–286 °C, R_f = 0.54 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2211 (CN), 1658 (C=O), 1634 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 4.30 (s, 4H, 2CH₂), 6.79–7.60 (m, 9H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.4 (CH₃), 64.5 (CH₂), 64.6 (CH₂), 72.6 (C-5), 117.1 (CN), 117.9, 121.5, 125.8, 127.7, 128.5, 132, 137.4, 138, 144.8, 144.8, 154.1 (C-2), 160.7 (C-4), 171.8 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 743 ([2M+Na]⁺, 9), 361 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(3-ethynylphenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3l)</i>. solide jaune, Rdt (70%), C₂₀H₁₄N₄O, M = 326 g·mol⁻¹, p.f 247–249 °C, R_f = 0.61 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 3271 (≡C-H), 2211 (CN), 1671 (C=O), 1640 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 4.32 (s, 1H, C≡CH), 7.25–7.75 (m, 10H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.5 (CH₃), 73.81 (C-5), 82.4 (C≡CH), 83.2 (C≡CH), 117.2 (CN), 124, 128.8, 129.3, 129.8, 131, 132.5, 133.3, 134.6, 135.6, 141.5, 153.9 (C-2), 160.5 (C-4), 171.8 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 675 ([2M+Na]⁺, 19), 327 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(4-ethynylphenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3m)</i>. solide Jaune, Rdt (61%), C₂₀H₁₄N₄O, M = 326 g·mol⁻¹, p.f 192–194 °C, R_f = 0.49 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 3270 (≡C-H), 2209 (CN), 1662 (C=O), 1638 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 4.30 (s, 1H, C≡CH), 7.27–7.94 (m, 10H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.5 (CH₃), 72.9 (C-5), 82.3 (C≡CH), 83.3 (C≡CH), 117.2 (CN), 124.1, 128.9, 129.3,</p>

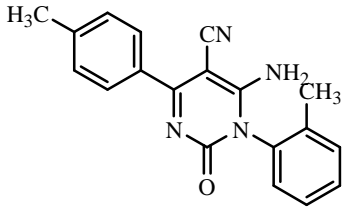
	131.1, 132.5, 134.4, 135.8, 141.3, 153.9 (C-2), 160.1 (C-4), 171.6 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 675 ($[2M+Na]^+$, 9), 327 ($[M+H]^+$, 100).
	<p><i>6-amino-1-(4-azidophenyl)-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3n)</i>. Solide gris, Rdt (76%), $C_{18}H_{13}N_7O$, $m = 343 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 236-238 °C, $R_f = 0.42$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450-3310 (NH_2), 2211 (CN), 2096 (N_3), 1674 (C=O), 1619 (C=N); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.52$ (s, 3H, CH_3), 7,45-7,9 (m, 10H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 21.44$ (CH_3), 72.61 (C-5), 118.3 (CN), 128.85, 128.97, 130.14, 130.82, 131.5, 132.42, 135.15, 140.64, 154.31 (C-2), 160.76 (C-4), 172.46 (C-6); MS-(+)ESI: m/z(%): 709 ($[2M+Na]^+$, 34), 366 ($[M+Na]^+$, 6), 344 ($[M+H]^+$, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-phenyl-2(1H)-pyrimidinone (3o)</i>. Solide blanc, Rdt (76%), $C_{18}H_{14}N_4O$, $M = 302 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 276–278 °C, $R_f = 0.31$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450-3310 (NH_2), 2211 (CN), 1680 (C=O), 1614 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 3.9$ (s, 2H, CH_2), 7.3–7.53 (m, 12H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (DMSO-d_6): $\delta = 43.4$ (CH_2), 73.7 (C-5), 116.7 (CN), 127.3, 128.9, 129, 129.4, 129.7, 130.7, 135, 137.1, 154.1 (C-2), 159.7 (C-4), 175.4 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 627 ($[2M+Na]^+$, 20), 325 ($[M+Na]^+$, 3), 303 ($[M+H]^+$, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(naphthalen-1-yl)-2(1H)-pyrimidinone (3p)</i>. Solide violet, Rdt (59%), $C_{22}H_{16}N_4O$, $M = 352 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 252–254 °C, $R_f = 0.47$ (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450–3310 (NH_2), 2212 (CN), 1678 (C=O), 1,618 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 3.97$ (s, 2H, CH_2), 7.27–8.27 (m, 14H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (DMSO-d_6): $\delta = 43.6$ (CH_2), 73.7 (C-5), 116.6 (CN), 117.9, 121.7, 126.5, 126.9, 127.4,</p>

	127.8, 127.9, 129.1, 129.6, 129.7, 131.3, 134.3, 135, 137.1, 154.1 (C-2), 160 (C-4), 175.9 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 727 ($[2M+Na]^+$, 10), 353 ($[M+H]^+$, 100).
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3q)</i>. Solide jaune, Rdt (65%), $C_{21}H_{20}N_4O_4$, $M = 392 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 224–226 °C, $R_f = 0.26$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450–3310 (NH_2), 2208 (CN), 1687 (C=O), 1627 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 3.91$ (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 6H, 2OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 7.47–8.62 (m, 9H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (DMSO-d_6): $\delta = 43.4$ (CH_2), 56.6 (2C, 2OCH₃), 60.4 (OCH₃), 72.7 (C-5), 107.1, 116.9 (CN), 126, 128.6, 129.9, 137.1, 138.3, 138.5, 153.6, 154.4 (C-2), 160.7 (C-4), 175 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 393 ($[M+H]^+$, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-2(1H)-pyrimidinone (3r)</i>. Solide brun foncé, Rdt (55%), $C_{20}H_{16}N_4O_3$, $M = 360 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 287–289 °C, $R_f = 0.41$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450–3310 (NH_2), 2210 (CN), 1661 (C=O), 1609 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 3.9$ (s, 2H, CH_2), 4.32 (s, 4H, 2CH₂), 6.79–8.05 (m, 10H, Ar-H + NH_2); RMN ^{13}C (DMSO-d_6): $\delta = 43.4$ (CH_2), 64.5 (CH_2), 64.8 (CH_2), 72.6 (C-5), 116.9 (CN), 117.4, 121.7, 126, 127.5, 128.1, 131.5, 136.9, 138.1, 143.9, 144.2, 153.9 (C-2), 160.5 (C-4), 175.4 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 743 ($[2M+Na]^+$, 11), 361 ($[M+H]^+$, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(3-ethynylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3s)</i>. Solide blanc, Rdt (62%), $C_{20}H_{14}N_4O$, $M = 326 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 224–226 °C, $R_f = 0.47$ (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm^{-1}: 3450–3310 (NH_2), 3271 ($\equiv\text{C-H}$), 2209 (CN), 1662 (C=O), 1625 (C=N); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 3.9$ (s, 2H, CH_2), 4.3 (s,</p>

	<p>1H, C≡CH), 7.32–7.83 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 43.4 (CH₂), 73.8 (C-5), 82.3 (C≡CH), 83.2 (C≡CH), 116.5 (CN), 123.9, 128.5, 129.2, 130.2, 131.4, 132.7, 132.9, 134.3, 136.4, 142.1, 154.1 (C-2), 160.8 (C-4), 174.9 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 675 ([2M+Na]⁺, 17), 327 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(4-ethynylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3t)</i>. Solide blanc, Rdt (58%), C₂₀H₁₄N₄O, M = 326 g·mol⁻¹, p.f 252–254 °C, R_f = 0.56 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 3269 (≡C-H), 2211 (CN), 1668 (C=O), 1639 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 3.89 (s, 2H, CH₂), 4.31 (s, 1H, C≡CH), 7.27–7.63 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 43.4 (CH₂), 73.8 (C-5), 82.3 (C≡CH), 83.4 (C≡CH), 116.5 (CN), 123.4, 127.2, 128.9, 129.5, 129.6, 133.9, 135.5, 137, 153.9 (C-2), 159.6 (C-4), 175.5 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 675 ([2M+Na]⁺, 8), 327 ([M+H]⁺, 100).</p>
	<p><i>6-amino-1-(4-azidophenyl)-4-benzyl-5-cyano-2(1H)-pyrimidinone (3u)</i>. Solide gris, Rdt (81%), C₁₈H₁₃N₇O, m = 343 g·mol⁻¹, p.f 256-258 °C, R_f = 0.38 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2094 (N₃), 1680 (C=O), 1614 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.9 (s, 2H, CH₂), 7,3-7,53 (m, 11H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.45 (CH₂), 73.86 (C-5), 116.66 (CN), 127.35, 128.94, 129.01, 129.45, 129.66, 130.68, 134.99, 140.12, 154.15 (C-2), 159.67 (C-4), 175.42 (C-6); MS-(+)ESI: m/z(%): 709 ([2M+Na]⁺, 20), 366 ([M+Na]⁺, 3), 344 ([M+H]⁺, 100).</p>

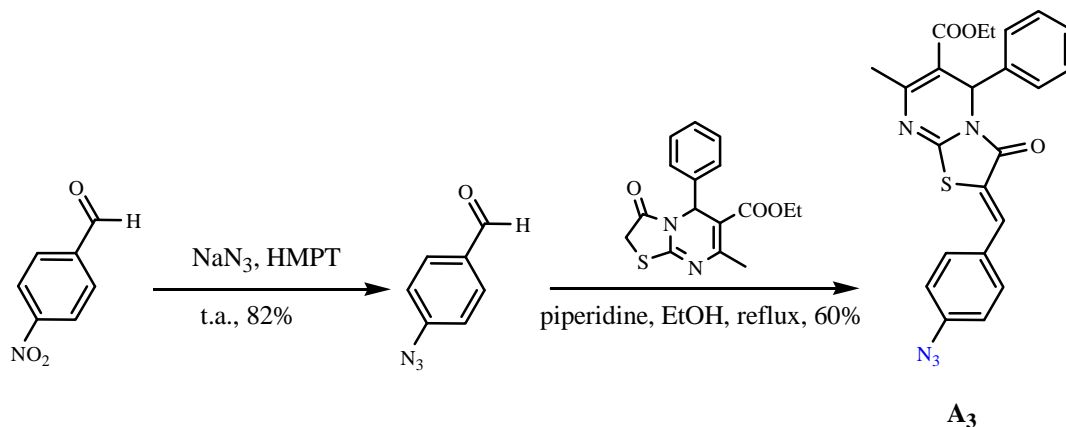
La synthèse de 2(1H)-pyrimidinone 3v

Le 2(1H)-pyrimidinone **3v** a été synthétisé suivant la procédure générale pour la synthèse des dérivés de 2(1H)-pyrimidinone, à partir de l'action de 2,2-dicyanovinylcarbamate d'éthyle **2a** et l'*o*-tolylamine.

	<p><i>6-Amino-5-cyano-1-(2-methylphenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (3v)</i>. Solide blanc, Rdt (67%), C₁₉H₁₆N₄O, m = 316 g.mol⁻¹, p.f 148-150 °C, R_f = 0.42 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v) ; IR (KBr) cm⁻¹ : 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 1674 (C=O), 1644 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.52 (s, 3 H, CH₃), 7.44–7.86 (m, 10H, Ar-H + NH₂); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 18.3 (CH₃), 22.6 (CH₃), 72.3 (C-5), 118.2 (CN), 129.4-142.7 (C_{arom}), 152.5 (C-2), 161.2 (C-4), 172.5 (C-6).</p>
---	--

2.2. Synthèse des 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués 4a-l (Chapitre II)

a) Synthèse de *p*-azido-BTP (A₃) [75]



Synthèse du *p*-azidobenzaldéhyde

Du *p*-nitrobenzaldéhyde (2.5 g, 17 mmol) et du NaN₃ (2.3 g, 35 mmol) sont solubilisés dans 100 mL de HMPT anhydre. Le mélange réactionnel est agité à l'abri de la lumière pendant 5 jours à la température ambiante. Après addition d'eau distillée, le produit est extrait avec de l'éther. La phase organique est séchée au Na₂SO₄, puis filtrée et évaporée sous vide. Après évaporation sous vide des solvants, on obtient une huile jaunâtre (2 g, 82%).

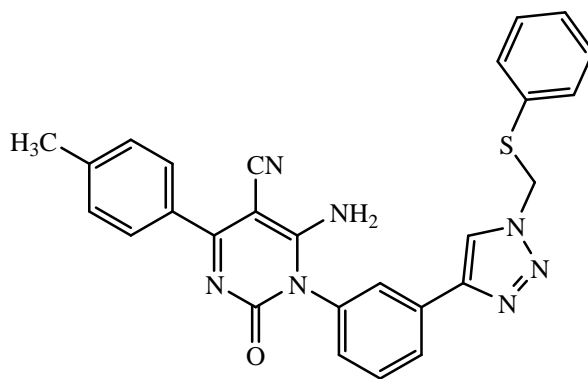
huile jaunâtre, yield (82%), $C_7H_5N_3O$, $m = 147 \text{ g.mol}^{-1}$; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.19$ (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, Ar-H), 9.97 (s, 1H, COH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 119.1$ (2C), 131.2 (2C), 133.0, 145.9, 190.1.

Du *p*-azidobenzaldéhyde (1.47 g, 1 mmol) et du thiazolopyrimidine (3.95 g, 1.25 mmol) sont solubilisés dans 10 mL d'éthanol anhydre. 5 gouttes de la pipéridine sont additionnées au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est agité sous reflux pendant 3 heures. Le mélange est alors refroidi à la température ambiante. Le précipité jaune formé est isolé par filtration et lavé par le méthanol. Le résidu du *p*-Azido-BTP est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange (AcOEt / cyclohexane 20:80 v/v) (1.3 g, 60 %).

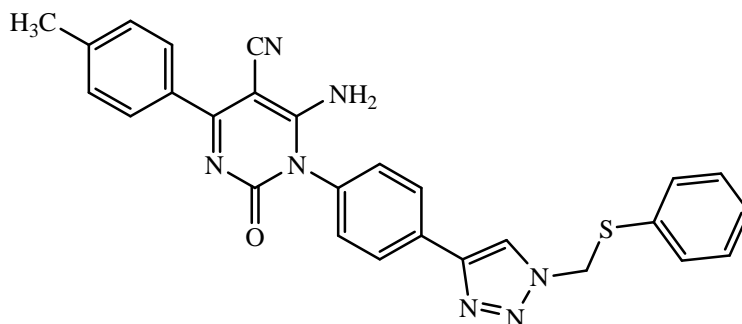
solide jaune, yield (60%), $C_{23}H_{19}N_5O_3S$, $m = 445 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 167-269 °C ; RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.18$ (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 4.10 (q, 2H, CH_2), 6.17 (s, 1H, CH), 7.06-7.44 (m, 9H, Ar-H), 7.65 (s, 1H, H vinyl). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 14.1$, 22.8, 55.6, 60.6, 109.1, 119.6, 119.8 (2C), 128.1 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 129.8 (2C), 131.7, 132.2, 140.0, 142.2, 152.4, 155.8, 165.1, 165.4.

b) Synthèse des triazoles 4a-l

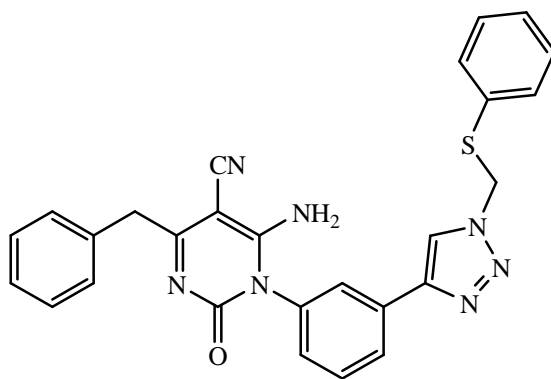
Dans un ballon, on dissout (1 mmol) d'alcyne **3** et (1 mmol) d'azide dans le THF/*t*-BuOH/ H_2O (3 : 1 : 1, v/v/v, 6/2/2 mL), à température ambiante. On rajoute de sulfate de cuivre pentahydrate $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ (16 mg ; 0,1 éq) et d'ascorbate de sodium (89 mg ; 0.45 éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel (50 mL) qui est ensuite extrait au dichlorométhane (3 x 15 mL). La phase organique est séchée au Na_2SO_4 , puis filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle et dichlorométhane.



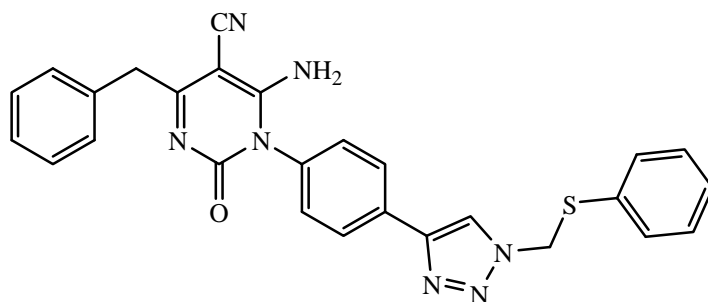
6-Amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-(3-(1-(phenylthiomethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4a). solide blanc, Rdt (82%), C₂₇H₂₁N₇OS, M = 491 g·mol⁻¹, p.f 220–222 °C, R_f = 0.34 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2225 (CN), 1677 (C=O), 1643 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 6.02 (s, 2H, CH₂), 7.30–7.98 (m, 15H, Ar-H + NH₂), 8.65 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21 (CH₃), 52.1 (CH₂), 72.1 (C-5), 116.7 (CN), 121.3 (CH_{ar-triazole}), 125.3, 125.9, 127.8, 127.9, 128.3, 128.8, 129.3, 130.6, 130.7, 132.2, 132.4, 134.1, 135.3, 141, 146 (C_{q-triazole}), 153.5 (C-2), 160 (C-4), 171.3 (C-6); MS-(+)ESI: *m/z* (%): 983 ([2M + H]⁺, 19), 514 ([M + Na]⁺, 7), 492 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: *m/z* (%): 464 (26), 354 (8).



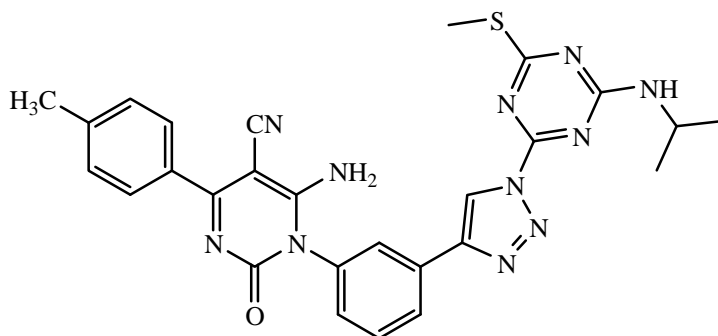
6-Amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-1-(4-(1-(phenylthiomethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4b). solide blanc, Rdt (72%), C₂₇H₂₁N₇OS, M = 491 g·mol⁻¹, p.f 259–261 °C, R_f = 0.27 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2226 (CN), 1681 (C=O), 1648 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 6.08 (s, 2H, CH₂), 7.29–8.11 (m, 15H, Ar-H + NH₂), 8.72 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21 (CH₃), 52.3 (CH₂), 72.7 (C-5), 116.5 (CN), 121.7 (CH_{ar-triazole}), 125.6, 127.4, 127.7, 128.6, 129.7, 130.5, 130.9, 132.1, 132.5, 133.9, 135.4, 140.9, 146.1 (C_{q-triazole}), 154 (C-2), 160.1 (C-4), 171.4 (C-6); MS-(+)ESI: *m/z* (%): 983 ([2M + H]⁺, 20), 514 ([M + Na]⁺, 8), 492 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: *m/z* (%): 464 (22), 354 (9).



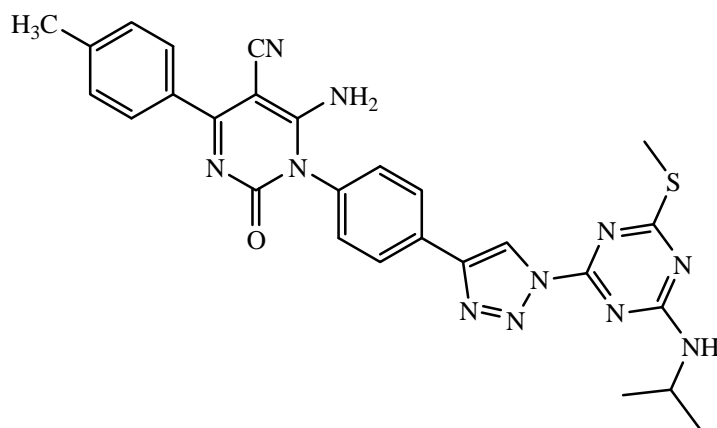
6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(3-(1-(phenylthiomethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidin-one (4c). Solide blanc, Rdt (80%), $C_{27}H_{21}N_7OS$, $M = 491 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 235–237 °C, $R_f = 0.36$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 (NH_2), 2208 (CN), 1668 (C=O), 1616 (C=N); RMN ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 3.90$ (s, 2H, CH_2), 6.13 (s, 2H, CH_2), 7.27–7.65 (m, 16H, Ar-H + NH_2), 8.85 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): $\delta = 43.4$ (CH_2), 52.2 (CH_2), 73.4 (C-5), 117 (CN), 122.3 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 124.9, 125.6, 126.9, 127.7, 128.3, 129.2, 129.6, 131.2, 131.8, 133.1, 133.4, 134.7, 136.5, 140.9, 147.3 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 154 (C-2), 159.6 (C-4), 175.7 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 983 ($[2M + H]^+$, 19), 514 ($[M + Na]^+$, 7), 492 ($[M+H]^+$, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 464 (2), 354 (8).



6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(4-(1-(phenylthiomethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidin-one (4d). Solide blanc, Rdt (75%), $C_{27}H_{21}N_7OS$, $M = 491 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 262–264 °C, $R_f = 0.30$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 (NH_2), 2226 (CN), 1685 (C=O), 1647 (C=N); RMN ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 3.9$ (s, 2H, CH_2), 6.23 (s, 2H, CH_2), 7.2–7.91 (m, 16H, Ar-H + NH_2), 8.64 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): $\delta = 43.5$ (CH_2), 51.9 (CH_2), 73.7 (C-5), 116.5 (CN), 120.5 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 126, 126.9, 127.2, 129.1, 129.9, 129.9, 129.9, 131.9, 132.2, 134.2, 136.4, 141.2, 146.7 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 153.5 (C-2), 159.3 (C-4), 175.6 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 983 ($[2M + H]^+$, 22), 514 ($[M + Na]^+$, 7), 492 ($[M+H]^+$, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 464 (25), 354 (9).

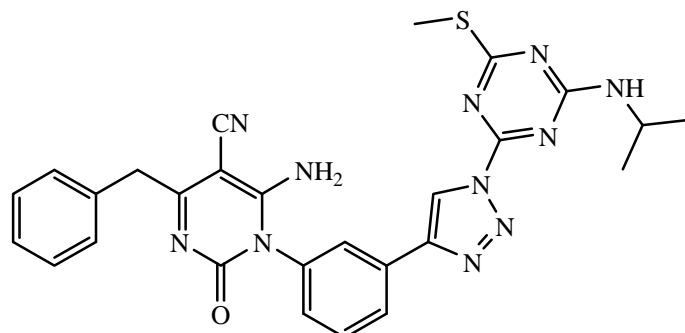


6-Amino-5-cyano-1-(3-(1-(4-(isopropylamino)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4e). Solide jaune, Rdt (73%), $C_{27}H_{25}N_{11}OS$, $M = 551 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 230–232 °C, $R_f = 0.39$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 ($\text{NH}_2 + \text{NH}$), 2208 (CN), 1671 (C=O), 1627 (C=N); RMN ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 1.21$ (d, 3H, $J = 9 \text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 3H, $J = 9 \text{ Hz}$, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.59 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 4.3 (m, 1H, CH), 7.25–7.77 (m, 11H, Ar-H + $\text{NH}_2 + \text{NH}$), 8.1 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): $\delta = 21.2$ (SCH_3), 21.5 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.6 (CH_3), 42.8 (CH), 73.8 (C-5), 117.2 (CN), 120.7 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 126.3, 128.8, 129.3, 129.4, 131.3, 132.1, 132.1, 134.6, 135.9, 141.5, 146.4 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 154 (C-2), 160.5 (C-4), 164, 171.8 (C-6), 182.1, 183.1; MS-(+)ESI: m/z (%): 574 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 7), 552 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 524 (64), 482 (7).

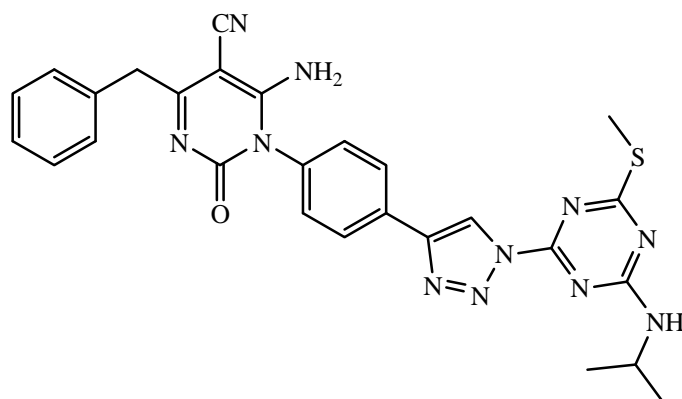


6-Amino-5-cyano-1-(4-(1-(4-(isopropylamino)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4f). Solide jaunâtre, Rdt (94%), $C_{27}H_{25}N_{11}OS$, $M = 551 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 253–255 °C, $R_f = 0.31$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 ($\text{NH}_2 + \text{NH}$), 2225 (CN), 1663 (C=O), 1638 (C=N); RMN ^1H (DMSO- d_6): $\delta = 1.21$ (d, 3H, $J = 9 \text{ Hz}$, CH_3), 1.23 (d, 3H, $J = 9 \text{ Hz}$, CH_3), 2.4 (s, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 4.31 (m, 1H, CH), 7.21–7.75 (m, 11H, Ar-H + $\text{NH}_2 + \text{NH}$), 8.21 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): $\delta = 21.1$ (SCH_3), 21.5 (CH_3), 22.3 (CH_3), 22.5 (CH_3), 42.9

(CH), 73.8 (C-5), 116.9 (CN), 120.6 (CH_{ar-triazole}), 124.2, 128.8, 129.6, 131.4, 133.3, 134.6, 136, 141.3, 146.7 (C_{q-triazole}), 153.9 (C-2), 160.3 (C-4), 163.9, 171.7 (C-6), 182.1, 183.2; MS-(+)ESI: m/z (%): 574 ([M + Na]⁺, 7), 552 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 524 (54), 482 (9).

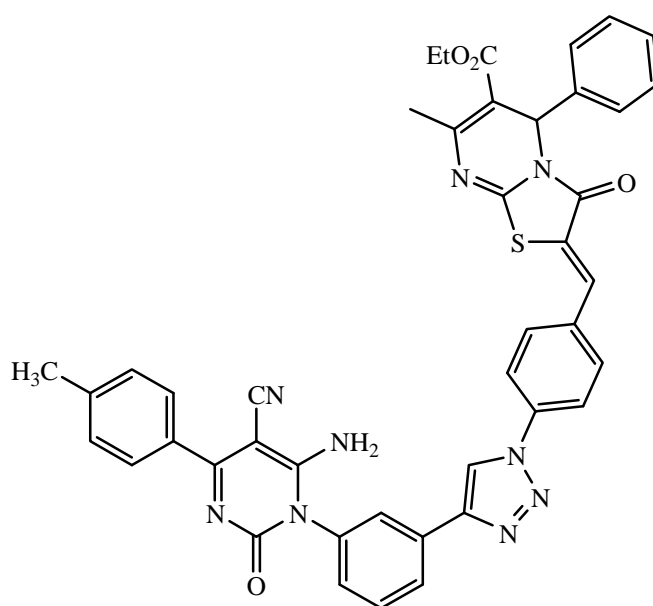


6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(3-(1-(4-(isopropylamino)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4g). Solide jaunâtre, Rdt (88%), C₂₇H₂₅N₁₁OS, M = 551 g·mol⁻¹, p.f 241–243 °C, R_f = 0.37 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2206 (CN), 1670 (C=O), 1629 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 1.21 (d, 3H, *J* = 9 Hz, CH₃), 1.23 (d, 3H, *J* = 9 Hz, CH₃), 2.59 (s, 3H, -SCH₃), 3.9 (s, 2H, CH₂), 4.3 (m, 1H, CH), 7.27–7.43 (m, 12H, Ar-H + NH₂ + NH), 8.29 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 22.2 (SCH₃), 22.3 (CH₃), 22.5 (CH₃), 42.8 (CH), 43.4 (CH₂), 73.8 (C-5), 116.6 (CN), 120.8 (CH_{ar-triazole}), 127.4, 128, 128.3, 129, 129.8, 130, 131.3, 135.2, 137.3, 146.5 (C_{q-triazole}), 153.9 (C-2), 160.2 (C-4), 163.8, 164.2, 175.4 (C-6), 182.1, 183; MS-(+)ESI: m/z (%): 574 ([M + Na]⁺, 9), 552 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 524 (61), 482 (7).

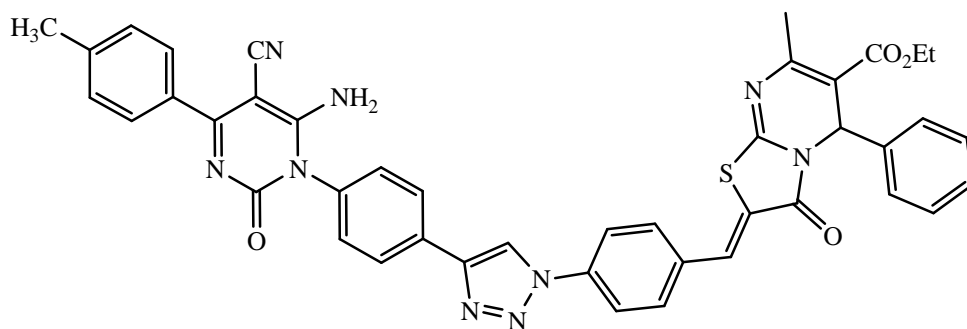


6-Amino-4-benzyl-5-cyano-1-(4-(1-(4-(isopropylamino)-6-(methylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-2(1H)-pyrimidinone (4h). solide jaunâtre, Rdt (71%), C₂₇H₂₅N₁₁OS, M = 551 g·mol⁻¹, p.f 274–276 °C, R_f = 0.32 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–

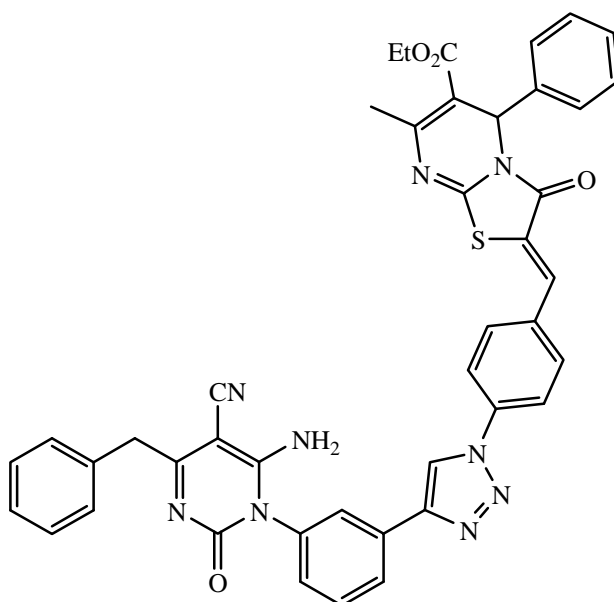
3310 (NH₂), 2226 (CN), 1685 (C=O), 1642 (C=N); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 1.21 (d, 3H, *J* = 9 Hz, CH₃), 1.23 (d, 3H, *J* = 9 Hz, CH₃), 2.60 (s, 3H, -SCH₃), 3.9 (s, 2H, CH₂), 4.3 (m, 1H, CH), 7.36–7.47 (m, 12H, Ar-H + NH₂ + NH), 8.3 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 21.5 (SCH₃), 22.3 (CH₃), 22.5 (CH₃), 42.8 (CH), 43.4 (CH₂), 73.8 (C-5), 116.5 (CN), 120.7 (CH_{ar-triazole}), 127.2, 127.8, 128.9, 129.6, 131.1, 135, 137.1, 146.5 (C_{q-triazole}), 154.1 (C-2), 159.7 (C-4), 163.6, 164, 175.4 (C-6), 182.1, 183.1; MS-(+)ESI: *m/z* (%): 574 ([M + Na]⁺, 7), 552 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: *m/z* (%): 524 (56), 482 (7).



(*Z*)-Ethyl-2-(4-(4-(3-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3,5-dihydro-2H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate (**4i**). Solide jaune, Rdt (84%), C₄₃H₃₃N₉O₄S, M = 771 g·mol⁻¹, p.f 285–287 °C, R_f = 0.28 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2211 (CN), 1715 (C=O, ester), 1677 (C=O); RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 1.13 (t, 3H, *J* = 6 Hz, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 4.04 (q, 2H, *J* = 6 Hz, CH₂), 6.06 (s, 1H, C-CH-N), 7.31–8.14 (m, 20H, Ar-H + NH₂), 9.47 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ = 14.3 (CH₃-CH₂), 21.5 (CH₃), 22.9 (CH₃), 55.5 (C-CH-N), 60.7 (CH₃-CH₂), 72.6 (C-5), 109.4, 117.1 (CN), 120.4, 120.8 (CH_{ar-triazole}), 121.3, 125.9, 126.7, 127.9, 128.8, 129.1, 129.2, 129.3, 131.5, 131.9, 132.1, 132.5, 133.4, 134.6, 135.9, 137.7, 140.7, 141.5, 147.3 (C_{q-triazole}), 151.5, 154 (C-2), 155.7, 160.5 (C-4), 164.6 (C=O), 165.3, 171.9 (C-6); MS-(+)ESI: *m/z* (%): 794 ([M + Na]⁺, 3), 772 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)ESI: *m/z* (%): 744 (10).

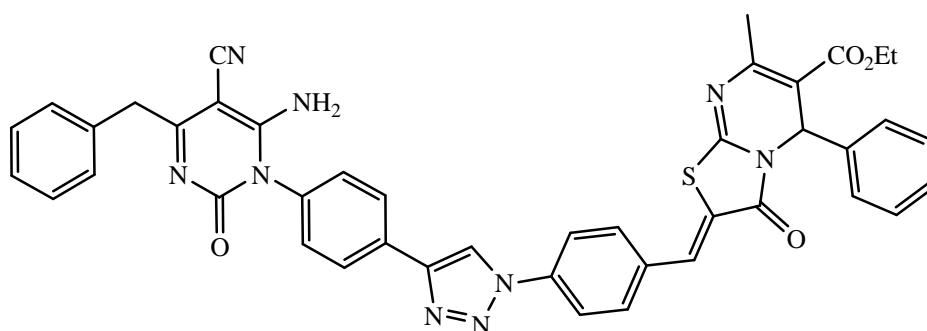


(*Z*)-Ethyl-2-(4-(4-(4-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate (**4j**). Solide jaune, Rdt (72%), C₄₃H₃₃N₉O₄S, M = 771 g·mol⁻¹, p.f 292–294 °C, R_f = 0.25 (ethyl acetate/dichloromethane, 50:50, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450–3310 (NH₂), 2225 (CN), 1727 (C=O, ester), 1685 (C=O); RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ = 1.15 (t, 3H, *J* = 6 Hz, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 4.11 (q, 2H, *J* = 6 Hz, CH₂), 6.02 (s, 1H, C-CH-N), 7.29–8.20 (m, 20H, Ar-H + NH₂), 9.32 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ = 14.3 (CH₃-CH₂), 21.5 (CH₃), 22.9 (CH₃), 55.5 (C-CH-N), 60.6 (CH₃-CH₂), 72.6 (C-5), 109.4, 117.4 (CN), 120.7, 120.8 (CH_{ar-triazole}), 122, 126.2, 126.7, 128.1, 129, 129.3, 131.6, 132, 132.2, 132.6, 133.6, 134.5, 136.1, 137.7, 140.6, 141.4, 147.5 (C_{q-triazole}), 151.7, 152.2 (C-2), 156.2, 161.2 (C-4), 165.1 (C=O), 165.6, 172.5 (C-6); MS-(+)-ESI: *m/z* (%): 794 ([M + Na]⁺, 3), 772 ([M+H]⁺, 100), MS-(-)-ESI: *m/z* (%): 744 (7).



(*Z*)-Ethyl-2-(4-(4-(3-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate (**4k**). Solide jaune, Rdt (81%), C₄₃H₃₃N₉O₄S, M = 771 g·mol⁻¹,

p.f 277–279 °C, R_f = 0.32 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 (NH_2), 2212 (CN), 1721 (C=O, ester), 1671 (C=O); RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1.12 (t, 3H, J = 6 Hz, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.9 (s, 2H, CH_2), 4.09 (q, 2H, J = 6 Hz, CH_2), 5.98 (s, 1H, C-CH-N), 7.33–8.02 (m, 21H, Ar-H + NH_2), 9.33 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ = 14.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 22.9 (CH_3), 43.5 (CH_2), 55.4 (C-CH-N), 60.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 73.4 (C-5), 110.2, 116.5 (CN), 119.9, 121.2 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 122, 126, 126.6, 128.3, 128.9, 129, 129.8, 130.1, 131.5, 132, 132.4, 132.9, 134.2, 134.7, 136.1, 137.5, 139.9, 142, 146.7 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 150.9, 153.6 (C-2), 156.2, 159.6 (C-4), 164.5 (C=O), 166.2, 175.8 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 794 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 3), 772 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 744 (9).

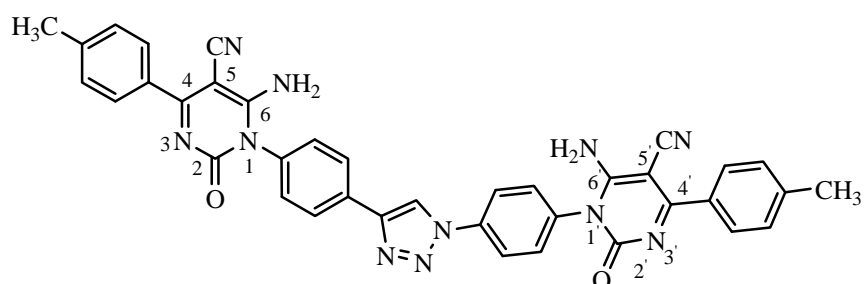


(*Z*)-ethyl-2-(4-(4-(4-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxypyrimidin-1(2*H*)-yl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)benzylidene)-7-methyl-3-oxo-5-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylate (**4l**). Solide jaune, Rdt (68%), $\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$, $M = 771 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, p.f 281–283 °C, R_f = 0.61 (AcOEt/DCM, 50:50, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450–3310 (NH_2), 2226 (CN), 1728 (C=O, ester), 1676 (C=O); RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 1.15 (t, 3H, J = 6 Hz, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 3.89 (s, 2H, CH_2), 4.12 (q, 2H, J = 6 Hz, CH_2), 6.00 (s, 1H, C-CH-N), 7.28–8.46 (m, 21H, Ar-H + NH_2), 9.40 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ = 14.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 22.9 (CH_3), 43.5 (CH_2), 56.2 (C-CH-N), 60.7 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 73.8 (C-5), 112.5, 117.2 (CN), 120.3, 120.9 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 121.9, 126.3, 128.6, 129.4, 129.5, 129.9, 131.6, 131.8, 133.5, 133, 135.2, 135.4, 135.9, 137.6, 140.1, 142.2, 147.7 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 149.5, 153.9 (C-2), 157, 159.9 (C-4), 164.6 (C=O), 167.2, 174.9 (C-6); MS-(+)ESI: m/z (%): 794 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 3), 772 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100), MS-(-)ESI: m/z (%): 744 (6).

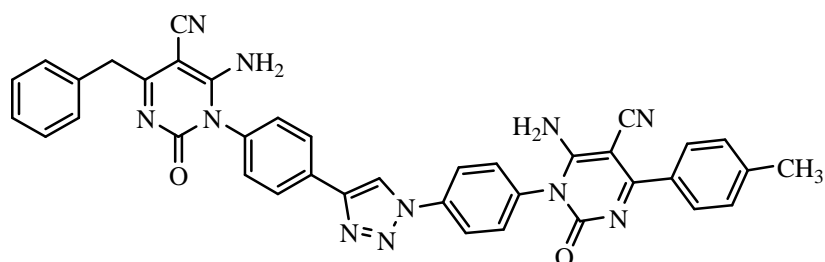
2.3. Synthèse de dimères de 2(1*H*)-pyrimidinones 5a-h (Chapitre II)

Dans un ballon, on dissout (1 mmol) d'alcynes **3** et (1 mmol) d'azides **3** dans le DMF/ H_2O (2 :1, v/v, 6/2 mL), à température ambiante. On rajoute de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{ H}_2\text{O}$ (16 mg ; 0,1 éq) et d'ascorbate de sodium (89 mg ; 0.45 éq). Le mélange

réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, puis évaporé sous vide. De l'eau distillée est ensuite ajoutée au produit résiduel (50 mL) qui est ensuite extrait au dichlorométhane (3 x 15 mL). La phase organique est séchée au Na₂SO₄, puis filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange d'acétate d'éthyle et dichlorométhane.

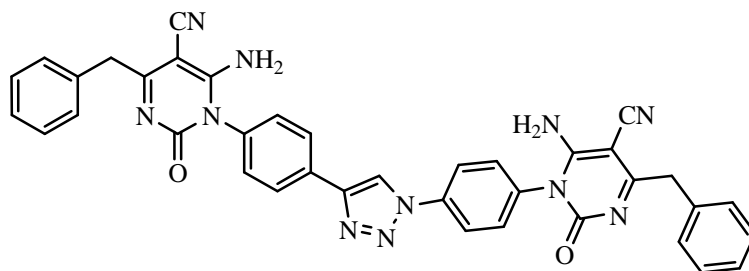


6-amino-5-cyano-1-(4-(4-(4-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (5a). Solide gris, Rdt (85%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 250-252 °C, R_f = 0.28 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2226 (CN), 2211 (CN), 1681 (C=O), 1676 (C=O), 1648 (C=N), 1631 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.25-8.2 (m, 20H, Ar-H + 2 NH₂), 9.32 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.44 (CH₃), 21.45 (CH₃), 72.61 (C-5'), 72.67 (C-5), 116.47 (CN), 118.29 (CN), 120.87 (CH_{ar-triazole}), 122.1, 124.01, 127.43, 128.56, 129.85, 129.97, 130.14, 130.53, 130.82, 130.87, 131.5, 132.11, 132.49, 133.97, 137.53, 140.87, 147.06 (C_{q-triazole}), 154.03 (C-2), 154.31 (C-2'), 160.07 (C-4), 160.76 (C-4'), 171.37 (C-6), 172.46 (C-6'); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 3), 670 ([M+H]⁺, 100).

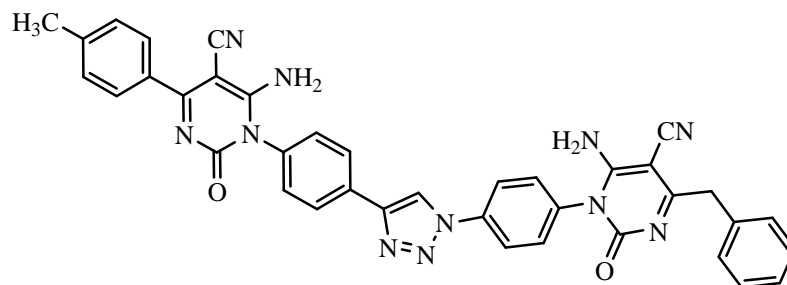


6-amino-5-cyano-1-(4-(4-(4-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (5b). Solide gris, Rdt (72%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 220-222 °C, R_f = 0.33 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2206 (CN), 1674 (C=O), 1662 (C=O), 1638 (C=N), 1614 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 2H, CH₂),

7.28-8.11 (m, 21H, Ar-H + 2 NH₂), 8.87 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.44 (CH₃), 43.56 (CH₂), 72.59 (C-5'), 73.86 (C-5), 116.66 (CN), 117.07 (CN), 121.17 (CH_{ar-triazole}), 121.75, 125.21, 126.49, 127.38, 129.78, 129.84, 130.3, 130.64, 130.96, 131.2, 131.73, 132.41, 132.52, 134.01, 136.92, 141.14, 146.48 (C_{q-triazole}), 154.15 (C-2), 154.48 (C-2'), 159.67 (C-4), 160.60 (C-4'), 171.89 (C-6'), 175.68 (C-6); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 6), 670 ([M+H]⁺, 100).

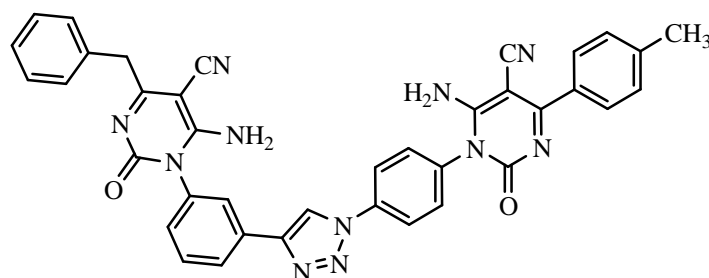


6-amino-5-cyano-1-(4-(4-(4-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-4-benzyl-2(1H)-pyrimidinone (5c). Solide gris, Rdt (68%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 236-238 °C, R_f = 0.25 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2210 (CN), 1678 (C=O), 1661 (C=O), 1618 (C=N), 1609 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.9 (s, 2H, CH₂), 3.93 (s, 2H, CH₂), 7.30-8.15 (m, 22H, Ar-H + 2 NH₂), 8.54 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.4 (CH₂), 43.4 (CH₂), 72.74 (C-5'), 73.82 (C-5), 116.51 (CN), 116.97 (CN), 120.54 (CH_{ar-triazole}), 123.37, 124.91, 127.13, 129.02, 129.53, 129.92, 130.47, 130.81, 130.87, 131.46, 132.31, 132.45, 132.52, 133.98, 136.76, 140.71, 146.45 (C_{q-triazole}), 153.91 (C-2), 154.38 (C-2'), 159.59 (C-4), 160.71 (C-4'), 175.04 (C-6), 175.46 (C-6'); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 3), 670 ([M+H]⁺, 100).

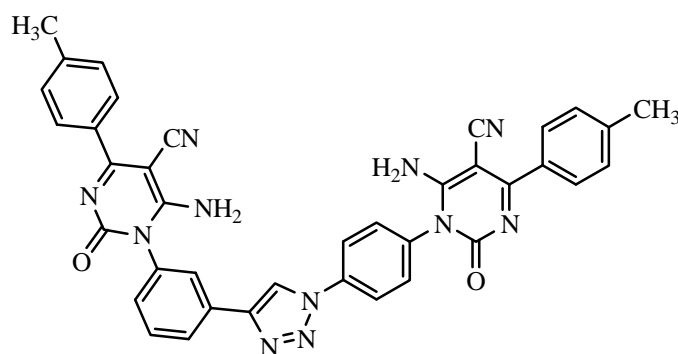


6-amino-5-cyano-1-(4-(4-(4-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)-4-benzyl-2(1H)-pyrimidinone (5d). Solide gris, yield (86%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 269-271 °C, R_f = 0.38 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2217 (CN), 1674 (C=O), 1668 (C=O), 1622

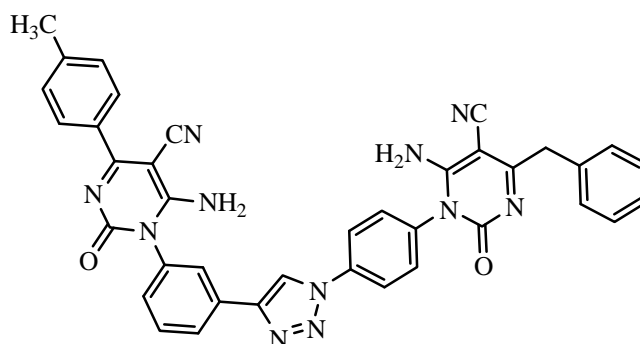
(C=N), 1617 (C=N); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 2H, CH₂), 7.17-8.22 (m, 21H, Ar-H + 2 NH₂), 8.5 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 21.5 (CH₃), 43.4 (CH₂), 73.8 (C-5'), 73.91 (C-5), 116.14 (CN), 116.97 (CN), 121.2 (CH_{ar-triazole}), 124.54, 124.83, 128.21, 128.34, 128.51, 128.74, 129.64, 130.42, 130.63, 131.67, 132.3, 131.97, 132.21, 134.38, 136.32, 140.57, 147.51 (C_{q-triazole}), 153.62 (C-2), 154.42 (C-2'), 159.61 (C-4), 159.67 (C-4'), 171.2 (C-6), 175.42 (C-6'); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 3), 670 ([M+H]⁺, 100).



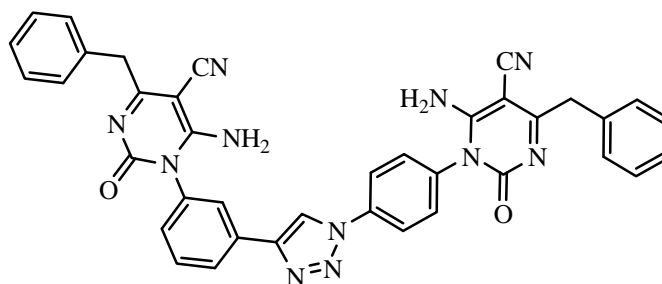
6-amino-5-cyano-1-(3-(1-(4-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-benzyl-2(1H)-pyrimidinone (5e). Solide gris, yield (63%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 257-259 °C, R_f = 0.24 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2210 (CN), 1671 (C=O), 1668 (C=O), 1637 (C=N), 1620 (C=N); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 2H, CH₂), 7.30-8.17 (m, 21H, Ar-H + 2 NH₂), 8.72 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 21.5 (CH₃), 43.4 (CH₂), 72.54 (C-5), 73.83 (C-5'), 117 (CN), 117.07 (CN), 120.5 (CH_{ar-triazole}), 122.86, 124.03, 125.29, 126.12, 126.5, 128.34, 129.43, 129.69, 129.82, 129.97, 130.77, 131.76, 131.78, 132.83, 132.92, 133.94, 137.05, 140.71, 146.34 (C_{q-triazole}), 154.27 (C-2), 154.32 (C-2'), 159.87 (C-4), 160.74 (C-4'), 172.09 (C-6), 175.68 (C-6); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 6), 670 ([M+H]⁺, 100).



6-amino-5-cyano-1-(3-(1-(4-(6-amino-5-cyano-4-(4-methylphenyl)-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (**5f**). Solide gris, yield (76%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 228-230 °C, R_f = 0.27 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2226 (CN), 2211 (CN), 1676 (C=O), 1672 (C=O), 1650 (C=N), 1648 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.4 (s, 3H, CH₃), 7.32-8.47 (m, 20H, Ar-H + 2 NH₂), 9.3 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.41 (CH₃), 21.4 (CH₃), 72.6 (C-5'), 72.64 (C-5), 117.22 (CN), 118 (CN), 121.47 (CH_{ar-triazole}), 121.91, 124.01, 125.74, 126.93, 128.43, 128.77, 128.94, 129.86, 129.94, 129.83, 130.65, 131.37, 131.5, 132.54, 132.62, 134.11, 138.28, 141.38, 146.5 (C_{q-triazole}), 154.21 (C-2), 154.34 (C-2'), 160.53 (C-4), 160.82 (C-4'), 171.47 (C-6), 171.83 (C-6'); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 3), 670 ([M+H]⁺, 100).

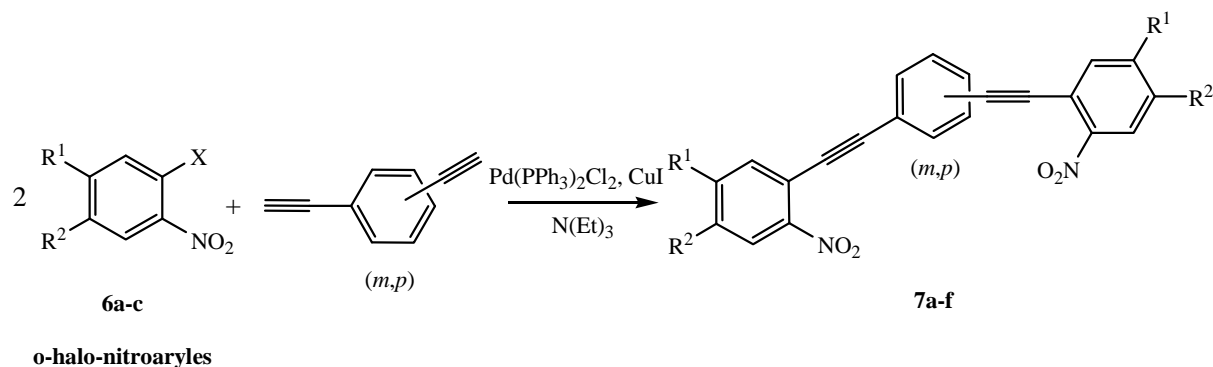


6-amino-5-cyano-1-(3-(1-(4-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-(4-methylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone (**5g**). Solide gris, Rdt (66%), C₃₈H₂₇N₁₁O₂, m = 669 g.mol⁻¹, p.f 242-244 °C, R_f = 0.32 (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3450-3310 (NH₂), 2211 (CN), 2209 (CN), 1674 (C=O), 1671 (C=O), 1627 (C=N), 1624 (C=N); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 2H, CH₂), 7.30-8.27 (m, 21H, Ar-H + 2 NH₂), 8.52 (s, 1H, CH_{ar-triazole}); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.5 (CH₃), 43.4 (CH₂), 72.83 (C-5), 73.62 (C-5'), 116.14 (CN), 117.32 (CN), 120.28 (CH_{ar-triazole}), 124.04, 124.21, 125.46, 126.74, 127.85, 128.44, 128.67, 128.97, 129.62, 130.56, 130.71, 130.78, 131.78, 132.83, 132.96, 134.34, 136.96, 141.27, 145.82 (C_{q-triazole}), 154.32 (C-2), 154.32 (C-2'), 159.97 (C-4), 161.31 (C-4'), 172.18 (C-6'), 175.73 (C-6'); MS-(+)ESI: m/z(%): 692 ([M + Na]⁺, 6), 670 ([M+H]⁺, 100).



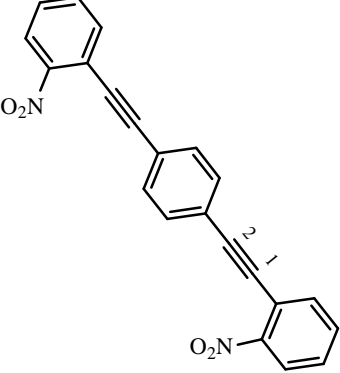
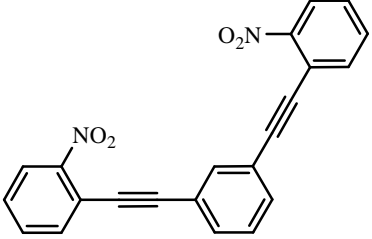
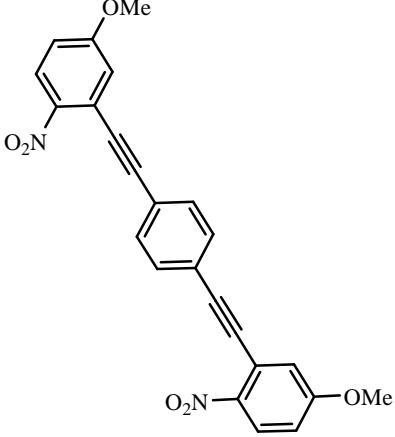
6-amino-5-cyano-1-(3-(1-(4-(6-amino-4-benzyl-5-cyano-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)-4-benzyl-2(1H)-pyrimidinone (5h). Solide gris, Rdt (70%), $C_{38}H_{27}N_{11}O_2$, $m = 669 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 247-249 °C, $R_f = 0.26$ (AcOEt/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3450-3310 (NH_2), 2211 (CN), 2209 (CN), 1678 (C=O), 1668 (C=O), 1620 (C=N), 1610 (C=N); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.9$ (s, 2H, CH_2), 3.9 (s, 2H, CH_2), 7.30-8.09 (m, 22H, Ar-H + 2 NH_2), 8.5 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 43.4$ (CH_2), 43.4 (CH_2), 72.74 (C-5'), 72.82 (C-5), 116.31 (CN), 117 (CN), 120.56 ($\text{CH}_{\text{ar-triazole}}$), 122.41, 124.47, 125.02, 126.93, 128.27, 129.37, 129.74, 129.97, 129.98, 130.76, 130.91, 131.5, 132.77, 132.43, 132.52, 134.11, 136.39, 141.21, 146.54 ($\text{C}_{\text{q-triazole}}$), 154.1 (C-2), 154.42 (C-2'), 160.13 (C-4), 160.83 (C-4'), 175.34 (C-6), 175.45 (C-6'); MS-(+)-ESI: m/z (%): 692 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 4), 670 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

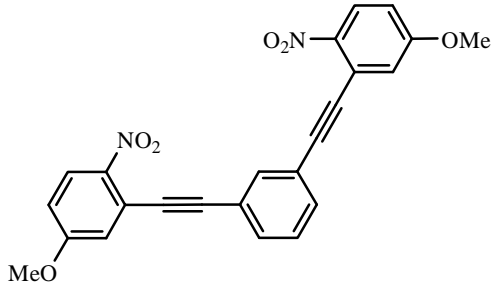
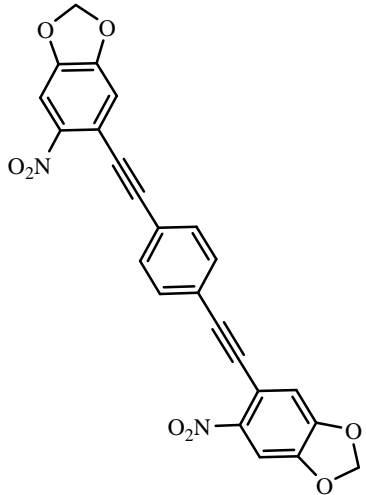
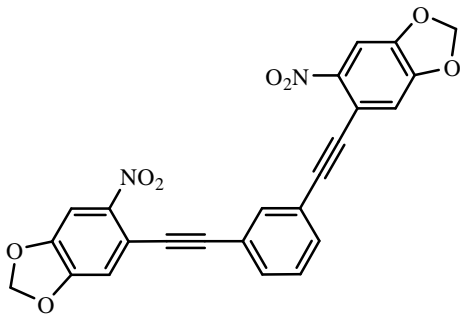
2.4. Synthèse des dérivés du bis-(2-(2-nitrophenyl)éthynyl)benzène 7a-f (Chapitre III)



Le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.035 g ; 5.10^{-2} mmol (5% mol)) a été ajouté à une solution de *o*-halo-nitroaryles **6** (2 mmol) et 1,4-*bis*-éthynylbenzène (1 mmol) ou 1,3-*bis*-éthynylbenzène (1 mmol) dans (20 mL) de triéthylamine. Après 30 minutes d'agitation sous atmosphère d'argon le catalyseur CuI (0.019 g ; 0.1 mmol (10% mol)) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 2 heures jusqu'à disparition de 1,4-*bis*-éthynylbenzène ou 1,3-*bis*-éthynylbenzène suivie par CCM (éluant : dichlorométhane\

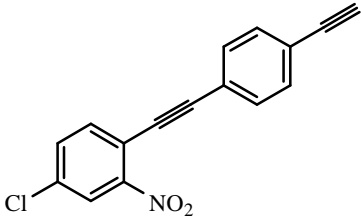
cyclohexane 70/30). La solution est filtrée, Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et cyclohexane.

Structure des <i>bis</i> (2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzenes synthétisés	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><i>1,4-bis(2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzene</i> (7a). Solide jaune, Rdt (68%), C₂₂H₁₂N₂O₄, m = 368 g.mol⁻¹, p.f 232-234 °C, R_f = 0.28 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3019, 2218, 1607, 1568, (1524, 1343) (NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34-8.32 (m, 12H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 86.96 (C-1, 2C), 95.25 (C-2, 2C), 116.53, 122.46, 127.88, 131.68, 132.05, 133.80, 134.58, 149.18.</p>
	<p><i>1,3-bis(2-(2-nitrophenyl)ethynyl)benzene</i> (7b). Solide jaune, Rdt (53%), C₂₂H₁₂N₂O₄, m = 368 g.mol⁻¹, p.f 256-258 °C, R_f = 0.31 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3020 2219, 1607, (1523, 1343)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.46-8.21 (m, 12H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 86.06 (C-1, 2C), 95.09 (C-2, 2C), 117.02, 122.86, 130.66, 130.94, 133.03, 134.29, 134.73, 135.01, 135.49, 149.72.</p>
	<p><i>1,4-bis(2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)ethynyl)benzene</i> (7c). Solide jaune, Rdt (54%), C₂₄H₁₆N₂O₄, m = 428 g.mol⁻¹, p.f 236-238 °C, R_f = 0.38 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3541, 3019, 1611, 1568, (1523, 1342)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.90 (s, 6H, 2 CH₃), 7.09-8.58 (m, 10H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 83.9 (C-1, 2C), 98.05 (C-2, 2C), 116.0, 121.1, 121.4, 121.7, 127.4, 128.4, 132.0, 145.6.</p>

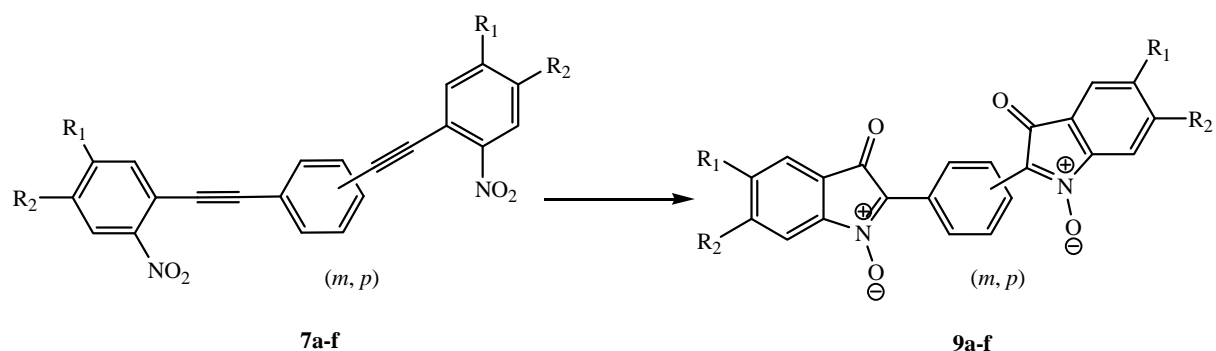
	<p><i>1,3-bis(2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)ethynyl)benzene (7d)</i>. Solide jaune, Rdt (47%), C₂₄H₁₆N₂O₄, m = 428 g.mol⁻¹, p.f 221-223 °C, R_f = 0.23 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3541, 3022, 1608, 1568, (1527, 1345)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.91 (s, 6H, 2 CH₃), 7.21-8.46 (m, 10H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 83.0 (C-1, 2C), 97.89 (C-2, 2C), 117.5, 123.6, 124.9, 128.1, 129.1, 129.6, 132.7, 133.1, 134.7, 147.5.</p>
	<p><i>1,4-bis(2-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethynyl)benzene (7e)</i>. Solide brun pâle, yield (61%), C₂₄H₁₂N₂O₈, m = 456 g.mol⁻¹, mp 262-264 °C, R_f = 0.31 (cyclohexane/dichloromethane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3077, 3022, 1614, 1557, (1522, 1341)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.15 (s, 4H, 2 CH₂), 7.04-7.60 (m, 8H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 86.23 (C-1, 2C), 96.1 (C-2, 2C), 103.9, 105.4, 112.4, 114.7, 122.5, 128.4, 131.9, 147.8, 151.5.</p>
	<p><i>1,3-bis(2-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethynyl)benzene (7f)</i>. Solide brun pâle, Rdt (58%), C₂₄H₁₂N₂O₈, m = 456 g.mol⁻¹, p.f 244-246 °C, R_f = 0.35 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3074, 3022, 1613, 1569, (1522, 1343)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.21 (s, 4H, 2 CH₂), 7.16-7.48 (m, 8H, Ar-H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 86.7 (C-1, 2C), 96.4 (C-2, 2C), 104, 107.1, 113.7, 113.9, 122.5, 125.7, 128.5, 129.7, 132.1, 147.9, 150.3.</p>

2.5. Synthèse du 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphényl)éthynyl)-2-nitrobenzène **8d** (chapitre III)

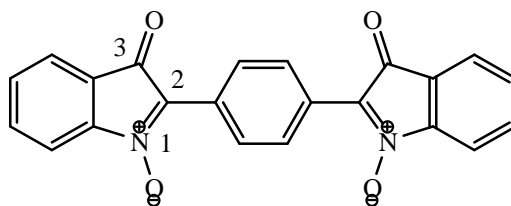
Le 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphényl)éthynyl)-2-nitrobenzène **8d** a été synthétisé suivant la procédure générale pour la synthèse des dérivés de *bis*-(2-(2-nitrophényl)éthynyl)benzène **7**, à partir de l'action de 4-Chloro-1-iodo-2-nitro-benzène (1 mmol) et 1,4-*bis*-éthynylbenzène (1mmol) avec le catalyseur Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5% mol) .

Structure du composé 8d	Caractéristiques physico-chimiques
	<p><i>4-chloro-1-(2-(4-éthynylphényl)éthynyl)-2-nitrobenzène (8d)</i>. Solide jaune, Rdt (54%), C₁₆H₈ClNO₂, m = 281 g.mol⁻¹, p.f 231-233 °C, R_f = 0.29 (cyclohexane/DCM, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3054, 2936, 1610, 1578, (1520, 1343)(NO₂); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.43 (s, 1H, C≡CH), 7.55-7.82 (m, 5H, Ar-H), 8.51-8.51 (m, 2H, Ar-H) ; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 83.67 (C≡CH), 84.01 (C≡CH), 86.17, 95.12, 117.1, 124.73, 124.84, 228.37, 129.26, 132.41, 132.46, 133.1, 134.6, 149.69.</p>

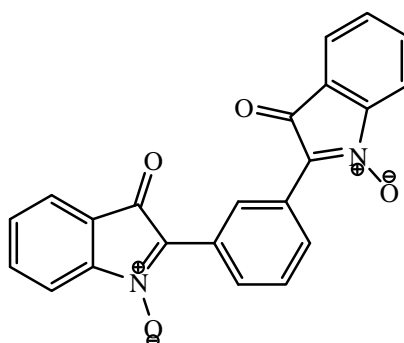
2.6. Synthèse des bis-isatogènes **9a-f** (chapitre III)



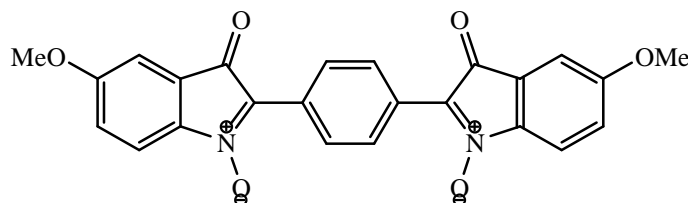
Le catalyseur Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) a été ajouté à une solution de *bis*-(2-(2-nitrophényl)éthynyl)benzènes (1 mmol) dans (15 mL) de dichlorométhane ou de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante dans le dichlorométhane pour les *bis*-(2-(2-nitrophényl)éthynyl)benzènes (**7c**, **7d**, **7e** et **7f**) pendant 48 heures et dans le chloroforme sous reflux pour les *bis*-(2-(2-nitrophényl)éthynyl)benzènes **7a** et **7b** pendant 18 heures. La solution est filtrée, Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué par un mélange de dichlorométhane et cyclohexane.



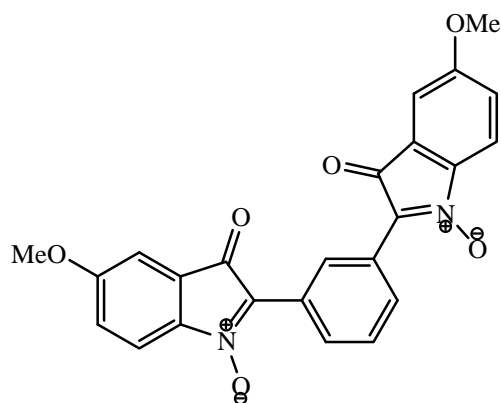
Bis-isatogène 9a : Solide orange foncé, Rdt (71%), $C_{22}H_{12}N_2O_4$, $m = 368 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 262-264 °C, $R_f = 0.36$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1702 (C=O), 1608 (C=N), 1527, 1029 (NO), 745; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.41\text{-}8.90$ (m, 12H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 114.93, 122.15, 124.25, 127.36, 128.14, 130.42, 132.16, 135.51, 148.54$ (C-2), 186.96 (C-3).



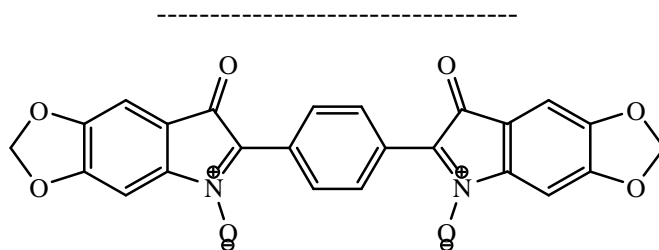
Bis-isatogène 9b : Solide orange foncé, Rdt (53%), $C_{22}H_{12}N_2O_4$, $m = 368 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 271-273 °C, $R_f = 0.34$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1704, , 1608 (C=N), 1523, 1020 (NO), 758; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.45\text{-}8.76$ (m, 12H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 115.56, 122.47, 123.1, 126.74, 128.2, 128.32, 129.01, 130.7, 131.12, 134.72, 147.96$ (C-2), 186.2 (C-3).



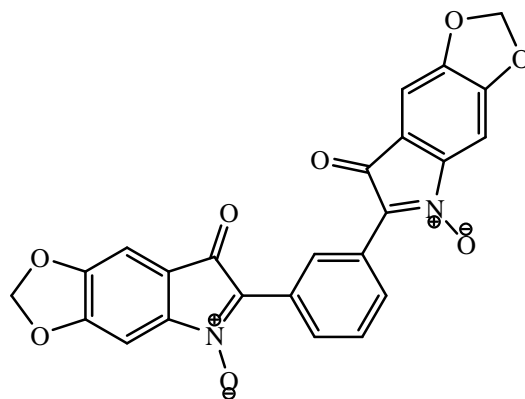
Bis-isatogène 9c: Solide rouge, yield (51%), $C_{24}H_{16}N_2O_6$, $m = 428 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 253-255 °C, $R_f = 0.29$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1709 (C=O), 1608 (C=N), 1520, 1023 (NO), 745; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.86$ (s, 6H, 2CH₃), 7.12-8.70 (m, 10H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 55.3, 113.95, 114.12, 118.84, 121.56, 122.79, 124.81, 130.72, 134.76, 148.05$ (C-2), 161.34, 187.29 (C-3).



Bis-isatogène 9d: Solide rouge, yield (47%), $C_{24}H_{16}N_2O_6$, $m = 428 \text{ g.mol}^{-1}$, mp 265-267 °C, $R_f = 0.27$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3065, 1702 (C=O), 1609 (C=N), 1529, 1024 (NO), 756; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.86(\text{s}, 6\text{H}, 2\text{CH}_3)$, 7.14-8.23 (m, 10H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 55.35$, 114.1, 114.76, 117.91, 122.74, 123.02, 126.78, 130.52, 132.85, 134.28, 147.96 (C-2), 160.84, 187.36 (C-3).



Bis-isatogène 9e: Solide rouge, Rdt (54%), $C_{24}H_{12}N_2O_8$, $m = 456 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 242-244 °C, $R_f = 0.31$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3032, 1702 (C=O), 1608 (C=N), 1505, 1023 (NO), 775; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6.13 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$, 6.14 (s, 2H, CH_2), 7.02-8.57 (m, 8H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 97.87$, 116.14, 125.95, 127.56, 128.39, 128.72, 130.35, 144.6, 147.26 (C-2), 152.76, 185.87 (C-3).

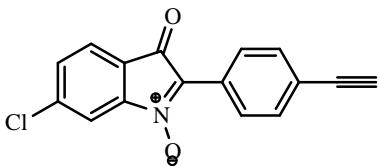


Bis-isatogène 9f: Solide rouge, Rdt (45%), $C_{24}H_{12}N_2O_8$, $m = 456 \text{ g.mol}^{-1}$, p.f 267-269 °C, $R_f = 0.34$ (DCM/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm^{-1} : 3054, 1700 (C=O), 1608 (C=N), 1505,

1023 (NO), 760; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.13 (s, 4H, 2CH₂), 7.56-8.78 (m, 8H, Ar-H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 96.16, 113.24, 114.9, 126.23, 126.87, 127.96, 128.17, 129.11, 131.0, 145.94, 148.17 (C-2), 153.26, 186.7 (C-3).

2.7. Synthèse du 6-chloro-2-(4-éthynyl-phenyl)-isatogène 10d

Le 6-Chloro-2-(4-éthynyl-phenyl)-1-oxy-indol-3-one **10d** a été synthétisé suivant la procédure générale pour la synthèse des dérivés de *bis*-isatogène **9**, à partir de l'action de 4-chloro-1-(2-(4-éthynylphenyl)éthynyl)-2-nitrobenzene **8d** (1 mmol) et avec le catalyseur Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5% mol) dans le chloroforme sous reflux pendant 18 heures.

Structure du composé 10d	Caractéristiques physico-chimiques
	<p>6-Chloro-2-(4-éthynyl-phenyl)-1-oxy-indol-3-one 10d: Solide rouge, yield (64%), C₁₆H₈ClNO₂, m = 281 g.mol⁻¹, mp 252-254 °C, R_f = 0.26 (dichloromethane/cyclohexane, 70:30, v/v); IR (KBr) cm⁻¹: 3451, 1702 (C=O), 1609 (C=N), 1529, 1020 (NO), 754; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.44 (s, 1H, C≡CH), 7.64-7.77 (m, 5H, Ar-H), 8.51-8.55 (m, 2H, Ar-H) ; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 83.69 (C≡CH), 83.97 (C≡CH), 115.14, 122.05, 123.58, 124.22, 225.23, 126.37, 127.76, 131.90, 132.28, 139.94, 149.03 (C-2), 185.54 (C-3).</p>

3. Activités biologiques

3.1. Mesure *in vitro* de l'inhibition de la croissance de *Plasmodium falciparum*

Les essais ont été réalisés au sein du laboratoire, plateforme de biologie de l'UMR-152.

- Milieu de culture de *Plasmodium falciparum*: un milieu RPMI 1640 (Bio Witter, Cambrex cat n°BE12-702F, Belgique) contenant de la L-glutamine (Bio Witter, Cambrex cat n°17-737F), et 10% de sérum humain (Etablissement Française du Sang (EFS), Toulouse, France, pH du milieu ajusté à 7,4 (NaOH) a été utilisé.
- Préparation des érythrocytes:

Les érythrocytes humains (globule rouges, O[±]) ont été obtenus de l'Etablissement Français du Sang (EFS) dans des poches de transfusion. Ils ont été lavés trois fois avec le milieu RPMI pour séparer les érythrocytes du plasma et de la couche leucocytoplaquettaire. La séparation a été effectuée par centrifugation (800 g pendant 10 minutes). Les érythrocytes dépourvus de leucocytes ont été conservés à un taux d'hématocrite de 50% (1 volume de RPMI + 1 volume d'érythrocytes sédimentés) pendant une période maximale de 18 jours après prélèvement.

- Conditions de culture de *Plasmodium falciparum*

Les parasites *Plasmodium falciparum* au stade sanguin ont été maintenus en culture par incubation à 37 °C dans le milieu de culture de *Plasmodium falciparum* à 3-5% d'hématocrite sous atmosphère contrôlée (5% CO₂, P_{H2O} = 100%). Les globules rouges parasités ont été conservés dans des fioles de 25 cm³ (TTP, Suisse, 90025). Pour effectuer les tests d'inhibition de croissance, les parasites sont distribués en plaque de 96 puits (100 µl d'une culture à 3% d'hématocrite, 1% de parasitémie) [92].

- Composés testés:

La chloroquine (Sigma-C6628) a été utilisée comme produit de référence. La chloroquine a été dissoute dans l'éthanol et cette solution a été à son tour dissoute dans le milieu de culture (solution mère: 10 mg/ml); la solution a été conservée à -20°C avant les tests. Pour les essais sur les composés, une solution mère est effectuée dans le DMSO extemporanément puis des dilutions en série des produits ont été réalisées dans le milieu de culture de *Plasmodium falciparum* et ajoutées à des plaques de 96 puits (TTP, Suisse) à raison de 100 µl/puits. Tous les composés ont été testés en triplicate.

- Conditions de test:

L'inhibition de la croissance des parasites a été évaluée par incorporation d'hypoxanthine tritiée (Perkin-Elmer). L'hypoxanthine tritiée a été ajoutée 24 h après le début de l'incubation. Ensuite, les plaques ont été congelées puis décongelées et le contenu de chaque puits a été récolté sur un filtre en fibre de verre. L'hypoxanthine marquée incorporée a été dosée grâce à un compteur beta (1450-Microbeta Trilux, Wallac-Perkin Elmer). Des témoins ont permis d'évaluer le bruit de fond (contrôle négatif) et la croissance des parasites (contrôle positif). Les courbes représentant le pourcentage d'inhibition de la croissance en fonction de la concentration en composé testé ont été tracées. Les valeurs de CI₅₀ ont été déterminées par une analyse de régression linéaire des segments linéaires des courbes obtenues.

3.2. Etude de la cytotoxicité *in vitro*

Les essais ont été réalisés au sein du laboratoire (plateforme de biologie) sur la lignée cellulaire MCF-7 (cellules humaines mammaires).

- milieu de culture : on utilise un milieu DMEM F12 [Biowittaker, Cambrex (cat n°BE12-719F), Belgique) contenant 2 mmol de L-glutamine (Cambrex) et 10% de serum fœtal de veau décomplémenté (30 minutes à 56 °C) (Cambrex cat n°DE14-801E)].
- Préparation des cellules : les cellules MCF-7 sont mises en culture jusqu'à confluence dans des récipients de culture de 75 ml (TPP Suisse). Elles sont ensuite traitées à la trypsine [trypsine EDTA Cambrex cat n° BE17-161E]. Le nombre de cellules viables est évalué dans un hématocytomètre et ajusté à un million/ml. Trois ml sontensemencés dans un nouveau récipient de culture et sont mis en culture dans un incubateur sous 5% de CO₂; le reste des cellules est utilisé pour évaluer la cytotoxicité. Les cellules sontensemencées sur des plaques à 96 puits à raison de 20 000 cellules par puits.
- Composés à tester : la doxorubicine (Sigma D1515) est utilisée comme référence. Elle est dissoute dans le milieu de culture de manière à avoir une solution mère à 10 mmol et stockée à -20 °C avant l'essai. Des dilutions en série des composés à tester sont réalisées dans le milieu de culture des cellules MCF-7 et pour volume finale de 100 µl par puits des plaques à 96 puits.

Conditions de test: après 48 heures de contact cellules-produit à tester, la concentration des cellules est évaluée par colorimétrie. Les courbes de variation des pourcentages d'inhibition de la croissance en fonction de la concentration en produit testé sont tracées. Les valeurs de CI₅₀ de chaque composé testé sont déterminées graphiquement à partir de ces courbes dose-réponse. Les valeurs de CI₅₀ sont déterminées par analyse de régression des segments linéaire des courbes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITEES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2001**, 40, 2004-2021. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from Few Good Reactions,
2. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J.or.chem.* **2002**, 67, 3057-3064. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-triazole by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azide.
3. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. R. *Ang.chem.int.ed.* **2002**, 41, 2569-2599. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes.
4. Kolb, H.C.; Sharpless, K.B.; *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128-1137. The growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery.
5. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Van Maarseveen, J. H. *Eur.j.org.chem.* **2006**, 51-68. Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic perspective.
6. Rodinov, V.O.; Fokin, V.V.; Finn, M.G. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 2210-2215. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction.
7. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J.am.chem.soc.* **2005**, 127, 210-216. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates.
8. Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J.T. *Tetra.lett.* **2001**, 42, 4791-4793. Formation of aryl-nitrogen bonds using a soluble copper(I) catalyst.
9. Fazio, F. ; Bryan, M.C. ; Blixt, O. ; Paulson, J.C.; Wong, C.-H. *J.am.chem.soc.* **2002**, 124, 14397-14402. Synthesis of Sugar Arrays in Microtiter Plate.
10. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Reviews* **2008**, 108, 2952-3015. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, Chemical
11. Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Julia Morales-Sanfrutos.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F.G.; Calvo-Asín, J.A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org.lett.* **2003**, 5, 1951-1954. Multivalent Neoglycoconjugates by Regiospecific Cycloaddition of Alkynes and Azides Using Organic-Soluble Copper Catalysts.
12. Lucas, R. ; Neto, V. ; Hadj Bouazza, A.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Krausz, P.; Champavier, Y. *Tetra.lett.* **2008**, 49, 1004-1007. Microwave-assisted synthesis of a triazole-linked 3'-5' dithymidine using click chemistry.
13. Chittaboina, S. ; Xie, F. ; Wang, Q. *Tetra.lett.* **2005**, 46, 2331-2336. One-pot synthesis of triazole-linked glycoconjugates.

14. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V. ; Van Der Fycken, E. *Org.lett.* **2004**, 6, 4223-4225. A Microwave-Assisted Click Chemistry Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles via a Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction.
15. Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. *Org.lett.* **2007**, 9, 1-4. One-Pot Procedure for Diazo Transfer and Azide-Alkyne Cycloaddition: Triazole linkages from Amines.
16. Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Ang.chem.int.ed.* **2005**, 44, 5188-5240. Organic Azide: An Exploding Diversity of Unique Class of compound.
17. Smith, P. A. Open chain nitrogen compounds, Benjamin, New York, **1966**.
18. Sahu, S. K.; Panda, S. P.; Sadafule, D. S.; Kumbhar, C.G.; Kulkarni, S. G.; Thakur, J. V. *Polymer Degradation and Stability* **1998**, 62, 495-500. Thermal and photodegradation of glycidyl azide polymers.
19. Abbenante, G.; Le, G. T.; Fairlie, D. P. *Chem.commun.* **2007**, 4501-4503. Unexpected photolytic decomposition of Alkyl azide under mild conditions.
20. Abboud, J. -L. M.; Foces-Foces, C.; Natorio, R.; Trifonov, R. E.; Volovodenco, A. P.; Ostrovskii, V. A.; Alkorta, I.; Elguero, J. B. *Eur.j.org.chem.* **2001**, 3013-3024. Basicity of *N*-H- and *N*-methyl-1,2,3-triazoles in the gas phase , in solution and in solid State- an Experimental and Theoretical study.
21. Li, C.; Finn, M. G. *J.polym. sci Part A: Polym.chem* **2006**, 44, 5513-5518. Click Chemistry in material synthesis. Ii. Acid-Swellable Crosslinked Polymers made by Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition.
22. Schofield, K.; Grimmet, M. R.; Keene, B. R. T. Hetero-Atomic Nitrogen Compounds: The Azoles, **1976**, 437p.
23. Isloor, M.; Kalluraya, B.; Shetty, P. *Eur.j.med.chem.* **2009**, 44, 3784-3787. Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles.
24. Kumar, R.; Nair, R. R.; Dhiman, S. S.; Sharma, J.; Prakash, O.; *Eur.j.med.chem.* **2009**, 44, 2260-2264. Organoiodine (III)-mediated synthesis of 3-aryl/heteroaryl-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[4,3-*c*]pyrimidines as antibacterial agents.
25. Chabchoub, F.; Messaad, M.; Ben Mansour, H.; Ghdira, L.; Salem, M. *Eur.j.med.chem.* **2007**, 42, 715-718. Synthesis and antigenotoxic activity of some naphtho[2,1-*b*]pyrano[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidine derivatives.
26. Savini, L.; Chiasserini, L.; Pellerano, C.; Filippelli, W.; Falcone, G. *Il Farmaco*, **2001**, 56, 939-945. Synthesis and pharmacological activity of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinolines.
27. Johnson, T. C.; Martin, T. P.; Mann, R. K.; Pobanz, M. A. *Bioorg.med.chem.* **2009**, 17, 4230-4240. Penoxsulam—Structure—activity relationships of triazolopyrimidine sulfonamides.

28. Link, A. J.; Tirrell, D. A. *J.am.chem.soc.* **2003**, 125, 11164-11165. Cell Surface Labelling of Escheridia Coli Via Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition.
29. Horne W. S.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. am. chem. soc.* **2003**, 125, 9372-9376. A Heterocyclic Peptide Nanotube.
30. Horne W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J.am.chem.soc.* **2004**, 126, 15366-15367. Heterocyclic Peptide Backbone Modifications in an α -Helical Coiled Coil.
31. Demko, Z. P.; Sharpless K. B. *Org.lett.* **2002**, 4, 2525-2527. An Expedient Route to tetrazole Analogue of Alfa-Amino Acids.
32. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, 171, 737-138. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid.
33. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. *Il Farmaco* **2001**, 56, 965-973. Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho[2,1-*b*]pyran, pyrano[2,3-*d*]pyrimidine and pyrano[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[2,3-*c*]pyrimidine derivatives.
34. Hargreaves, S. L.; Pilkington, B. L.; Russell, S. E.; Worthington, P. A. *Tetra.lett.* **2000**, 41, 1653–1656. The synthesis of substituted pyridylpyrimidine fungicides using palladium-catalysed cross coupling reactions.
35. Lummen, P. *Biophysica Acta* **1998**, 1364, 287–296. Complex I inhibitors as insecticides and acaricides.
36. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Alqasoumi, S. I.; Alafeefy, A. M.; Aboulmagd, S. A. *Eur.j.med.chem.* **2010**, 45, 171–178. Synthesis of some new pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity.
37. Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S. K., and Chauhan, P. M. S. *Bioorg.med.chem.* **2005**, 13, 4645–4650. Synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines as antimalarial agents.
38. Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J; Brun, R.; Kaiser, M. *Bioorg.med. chem.lett.* **2009**, 19, 401–405. Synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with in vitro antiplasmodial and antileishmanial activity.
39. Ould M'Hamed, M.; M'Rabet. H.; Lotfi Efrit, M. *C. R. Chimie.* **2007**, 10, 1147-1156. Action de 3-hydrazino-2-(N,N-dialkylaminométhyl)propanenitriles sur quelques iminoesters N-fonctionnalisés : synthèse de dérivés triazoliques.
40. Djerrari, B.; Essassi, El –M.; Fifani, J.; Garrigues, B. *C. R. Chimie.* **2002**, 5, 177–183. L'acide déhydracétique, précurseur de nouvelles pyridopyrimidines, thiazolopyrimidines et pyridones.

41. Nagamatsu, T.; Hantani, Y.; Yamada, M.; Sasak, K.; Ohtomo, H.; Nakayama, T.; Hinota, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 193.
42. Krechl, J.; Perez, M. A.; Cuadrado, F. J.; Soto, J. L. *Synthesis* **1988**, 2, 122-126. Pyrimidine-5-carbonitriles from Methyl N-(Aminocarbonyl)-or N-(Aminothiocabonyl)-imidates.
43. Whitehead, C. W.; Traverso, J. J. *J.am.chem.soc.* **1955**, 77, 5867-5872. Reactions of Orthoesters with Ureas.II.
44. Trakossas, S. ; Coutouli-Argyropoulou, E. ; Hadjipavlou-Litina, D. J. *Tetra.lett* **2011**, 52, 1673–1676. Synthesis of modified triazole nucleosides possessing one or two base moieties via a click chemistry approach.
45. Sivakumar, K.; Xie, F.; Cash, B. M.; Long, S.; Barnhill, H. N.; Wang, Q. *Org.lett.* **2004**, 6, 4603-4609. A fluorogenic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azidocoumarins and acetylenes.
46. Chittepu, P.; Ramana Sirivolu, V.; Seela, S. *Bioorg.med.chem.* **2008**, 16, 8427–8439. Nucleosides and oligonucleotides containing 1,2,3-triazole residues with nucleobase tethers: Synthesis via the azide-alkyne ‘click’ reaction.
47. Bayer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1741-1746. Über die verbindungen der indigogruppe.
48. Pfeiffer, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1916**, 411, 72-159. Lichtchemische synthese von indolderivaten.
49. Ruggli, P.; Cuenin, H. *Helv. Chim. Acta.* **1944**, 27, 649-662. Über pyridyl-isatogen.
50. Kröhnke, F.; Meyer-Delius, M. *Chem. Ber.* **1951**, 84, 932-939. Neue synthesen von indol-derivaten, I. Mitteil.: Eine ergiebige isatogen-synthese.
51. Kröhnke, F.; Vogt, I. *Chem. Ber.* **1952**, 85, 376-385. Lichtchemische synthese von isatogenen aus pyridinium-äthanolen.
52. Patterson, D.A.; Wibberley, D.G. *J.chem.soc.* **1965**, 1706-1711. Isatogens. Part II. 2-2'-pyridylisatogen.
53. Bond, C.C.; Hooper, M. Isatogens. *J.chem.soc. (C)*. **1969**, 2453-2460. Part VI. Synthesis of isatogens via tolan (diphenylacetylene) intermediates.
54. Bhamare, N.K.; Kamath, H.V.; Kulkarni, S.N. *Indian.J.chem.* **1986**, 25B, 613-615. Enamines: Part III-A new synthesis of substituted 2-arylisatogens & o-nitrophenyl benzyl ketones.
55. Kulkarni, S.N.; Kamath, H.V.; Bahamare, N.K. *Indian.J.chem.* **1988**, 27B, 667-669. Enamines: Part V-Synthesis of substituted phenyl benzyl ketones & 2-arylisatogens.

56. Bristow, T.H.C.; Foster, H.E.; Hooper, M.J. *J. Chem. soc. chem. Comm.* **1974**, 677-678. Preparation of isatogens from 2-substituted indolines.
57. Bond, C.C.; Hooper, M. *Synthesis* **1974**, 443. Isatogens: 9. The synthesis of isatogens by the oxidation of 2-substituted 1-hydroxyindoles.
58. Slätt, J.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9187-9191. Oxygenation of 2,3-dihydroxyindoles.
59. Preston, P. N.; Tennant, G. *Chem.rev*, **1972**, 72, 627-677. Synthetic methods involving neighboring group interaction in o-substituted nitrobenzene derivatives.
60. Pfeiffer, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1916**, 72, 411.
61. Ruggli, P.; Casper, E.; Hegedus, B. *Helv.chim.acta.* **1937**, 20, 250.
62. Asao, N.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tetra.Lett* **2003**, 44, 5675–5677. AuBr₃-catalyzed cyclization of o-(alkynyl)nitrobenzenes. Efficient synthesis of isatogens and anthranils.
63. Bernardes Génisson, V.; Bouniol, A.-V.; Nepveu, F. *Synlett* **2001**, 5, 700-702. A new general approach for the synthesis of 2-substituted-3*H*-indol-3-one-*N*-oxide derivative.
64. Ruggli, P.; Bolliar, A. *ibid.* **1921**, 4, 626-640. Isatogens. IV. Addition products of isatogens.
65. Baeyer, A. *ibid.* **1882**, 15, 50.
66. Ruggli, P.; Wolff, E. *ibid.* **1936**, 9, 5.
67. Hooper, M.; Patterson, D.A.; Wibberley, D.G. *J.pharm.pharmacol.* **1965**, 17, 734-741. Preparation and antibacterial activity of isatogens and related compounds.
68. Sahasrabudhe, A.B.; Kamath, H.V.; Bapat, B.V.; Kulkuarni, S.N. *Indian.j.chem.* **1980**, 19, 230-232. Antitubercular agents: part III – synthesis of substituted 2-arylisatogens.
69. Helmut, H.; Rolf-Dieter, K.; Ernst-Heinrich, P. Isatogen derivatives, process for their preparation and their use as fungicides. **1982**, *DE Pat.* 3047388, *Eur. Pat.* 54147 ; *Chem. Abstract* **1982**, 97, 21685q.
70. Nepveu, F.; Kim, S.; Boyer, J.; Chatriant, O.; Ibrahim, H.; Reybier, K.; Monje, M-C.; Chevalley, S.; Perio, P.; Lajoie, B. H.; Bouajila, J.; Deharo, E.; Sauvain, M.; Tahar, R.; Basco, L.; Pantaleo, A.; Turini, F.; Arese, P.; Valentin, A.; Thompson, E.; Vivas, L.; Petit, S.; Nallet J-P. *J.med.chem.* **2010**, 53 (2), 699–714. Synthesis and Antiplasmodial Activity of New Indolone-*N*-Oxide Derivatives.
71. Ibrahim, N.; Ibrahim, H.; Kim, S.; Nallet, J-P.; Nepveu, F. *Biomacromolecules*, **2010**, 11, 3341–3351. Interactions between Antimalarial Indolone-*N*-oxide Derivative and Human Serum Albumin.

72. Kim, S. ; Ibrahim, H. ; Furiga, A. ; Najahi, E. ; Nallet, J-P.; Petit, S. ; Roques, C. ; Nepveu, F, Synthesis and antimicrobial activity of some new indolone-*N*-oxides, soumis.
73. Zribi, F.; Rekik, A.; Chabchoub, F.; Trabelsi, M.; Salem, M. *J. Tun.chem.soc.* **2001**, 4, 965-970. Effect of malonates on simple imino esters, *N*-acyls and *N*-ethoxycarbonyls in a basic medium.
74. Kolb, S.; Mondesert, O.; Goddart, M.-L.; Jullien, D.; Villoutreix, B. O.; Ducommun, B.; Garbay, C. ; Braud, E. *Chem.med.chem.* **2009**, 4, 633-648. Development of Novel Thiazolopyrimidines as CDC25B Phosphatase Inhibitors.
75. Duval, R. ; Kolb, S. ; Braud, E. ; Genest, D. ; Garbay, C. *J.comb.chem.* **2009**, 11, 947-950. Rapid Discovery of Triazolobenzylidene-Thiazolopyrimidines (TBTP) as CDC25 Phosphatase Inhibitors by Parallel Click Chemistry and in Situ Screening.
76. Yamaguchi, M.; Wakasugi, K.; Saito, R., Adachi, Y.; Yoshikawa, Y.; Sakurai, H.; Katoh, A. *J.inorg.biochem.* **2006**, 100, 260–269. Syntheses of vanadyl and zinc(II) complexes of 1-hydroxy-4,5,6-substituted 2(1*H*)-pyrimidinones and their insulin-mimetic activities.
77. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, P. V. *Eur.j.med.chem.* **1992**, 27, 87-92. Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-*N*-methyl-carbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1*H*)pyrimidinones and pyrimidinethiones.
78. Wright, C. M.; Chovatiya, R. J.; Jameson, N. E.; Turner, D. M.; Zhu, G.; Werner, S.; Huryn, D. M.; Pipas, J. M.; Day, B. W.; Wipf, P.; Brodskya, J. L. *Bioorg.med.chem.* **2008**, 16, 3291-3301. Pyrimidinone-peptoid hybrid molecules with distinct effects on molecular chaperone function and cell proliferation.
79. Bräse, S.; Kirchhoff, J. H.; Köbberling, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 885-939. Palladium-catalyzed reactions in solid phase organic synthesis.
80. Van de Weghe, P. *Lett.org.chem.* **2005**, 2, 113-117. Recent developments in palladium-catalyzed coupling reactions.
81. Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F. *Org.prep.proced.Int.* **1995**, 27, 127-160. Palladium- and/or copper-mediated cross-coupling reactions between 1-alkynes and vinyl, aryl, 1-alkynyl, 1,2-propadienyl, propargyl and allylic halides or related compounds.
82. Diek, H. A.; Heck, F. R. *J.organomet.chem.* **1975**, 93, 259-263. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives.
83. Cassar, L. *J.organomet.chem.* **1975**, 93, 253-257. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes.
84. Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J.org.chem.* **1963**, 28, 2163. Substitutions by ligands of low valent transition metals. A preparation of tolans and heterocyclics from aryl iodides and cuprous acetylides.

85. Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J.org.chem.* **1963**, 28, 3313-3315. The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. A synthesis of tolanes and heterocyclics.
86. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry.
87. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422.
88. Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.
89. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343-350. Completion and refinement of crystal structures with *SIR92*.
90. Betteridge, P.W.; Carruthers, J.R.; Cooper, R.I.; Prout, K.; Watkin, D.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 1487. *CRYSTALS* version 12: Software for guided crystal structure analysis.
91. Ibers, J.A.; Hamilton, W.C. *International Tables for X-ray Crystallography*; Kynoch Press: Birmingham, UK, **1974**; Volume IV.
92. Trager, W. ; Jensen, J. B. *Science* **1976**, 193, 673-675. Humain malaria parasites in continuous culture.

ANNEXES
PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES

PARAMETRES CRISTALLOGRAPHIQUES DES 3b, 3h ET 3v

1. Données cristallographiques du composé 3b

$a = 11.1402(4) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$

$b = 19.9585(6) \text{ \AA}$ $\beta = 105.839(4)^\circ$

$c = 8.4770(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$

Volume	1813.23(11) \AA^3	Système cristallin	Monoclinique
Groupe de space	P 1 2 ₁ /c 1	Z =	4
Formule	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂	M _r	370.41
Cell determined from	7950 reflections	Cell θ range =	3 - 29°
Température	180K		
Shape	block		
Couleur	incolore	Dimension du cristal (mm ³)	0.15 × 0.20 × 0.25 mm
D _x	1.36	F000	776.000
μ	0.090 mm ⁻¹		
Absorption correction	multi-scan		
T _{min}	0.94	T _{max}	0.99

Collecte des données

Diffractometer	XCALIBUR
Scan type	φ and ω scans
Reflections measured	17459
Independent reflections	4850
R _{int}	0.0304
θ_{max}	29.1105
$h =$	-15 \rightarrow 15
$k =$	-27 \rightarrow 27
$l =$	-11 \rightarrow 9

Raffinement

$\Delta\rho_{\text{min}} =$	-0.17 e \AA^{-3}
$\Delta\rho_{\text{max}} =$	0.32 e \AA^{-3}
Reflections used	3133
Cutoff: $I >$	3.00 $\sigma(I)$
Parameters refined	253

S = 1.12
 R-factor 0.034
 weighted R-factor 0.040
 Δ/σ_{\max} 0.0002
 Refinement on F
 $w = w' \times [1 - (\Delta F_{\text{obs}} / 6 \times \Delta F_{\text{est}})^2]^2$
 $w' = [P_0 T_0'(x) + P_1 T_1'(x) + \dots P_{n-1} T_{n-1}'(x)]^{-1}$,
 where P_i are the coefficients of a Chebychev series in $t_i(x)$, and $x = F_{\text{calc}}/F_{\text{calcmax}}$.
 $P_0 - P_{n-1} = 2.67 - 0.461 \ 1.79$

Paramètres

Label	x	y	z	$U_{\text{iso/equiv}}$	Occupancy
C1	0.52509(13)	0.20758(7)	0.10706(16)	0.0261	1.0000
C2	0.54908(13)	0.14364(7)	0.06188(16)	0.0260	1.0000
C3	0.49144(12)	0.08935(7)	0.11213(15)	0.0225	1.0000
C4	0.41171(11)	0.09883(6)	0.21068(14)	0.0168	1.0000
C5	0.38781(12)	0.16357(6)	0.25517(16)	0.0203	1.0000
C6	0.44387(13)	0.21779(7)	0.20233(16)	0.0240	1.0000
C7	0.35203(11)	0.04019(6)	0.26562(15)	0.0163	1.0000
C8	0.34551(11)	0.03660(6)	0.42816(14)	0.0171	1.0000
C9	0.41105(12)	0.08131(6)	0.55218(15)	0.0203	1.0000
C10	0.27839(11)	0.01634(6)	0.47382(14)	0.0170	1.0000
C11	0.25229(11)	0.06170(6)	0.20026(14)	0.0177	1.0000
C12	0.17806(11)	0.12449(6)	0.40445(15)	0.0171	1.0000
C13	0.25168(12)	0.16906(6)	0.50896(16)	0.0214	1.0000
C14	0.19856(13)	0.22770(7)	0.55363(17)	0.0261	1.0000
C15	0.07473(14)	0.23993(7)	0.49137(17)	0.0262	1.0000
C16	0.00308(12)	0.19456(6)	0.38129(15)	0.0218	1.0000
C17	0.13224(13)	0.20674(8)	0.31328(19)	0.0310	1.0000
C18	0.20484(13)	0.16289(9)	0.20573(19)	0.0334	1.0000
C19	0.15381(13)	0.10332(8)	0.16270(17)	0.0285	1.0000
C20	0.03003(12)	0.08948(7)	0.22773(16)	0.0224	1.0000
C21	0.04820(11)	0.13482(6)	0.33678(14)	0.0177	1.0000
C22	0.01630(16)	0.10360(10)	0.2594(2)	0.0410	1.0000
O1	0.21338(9)	0.10882(5)	0.10849(11)	0.0233	1.0000
O2	0.11013(11)	0.08648(7)	0.22097(14)	0.0439	1.0000
N1	0.30659(10)	0.00653(5)	0.15499(12)	0.0188	1.0000

N2	0.23546(9)	0.06495(5)	0.36012(12)	0.0164	1.0000
N3	0.25734(11)	0.01974(6)	0.61872(13)	0.0242	1.0000
N4	0.46663(13)	0.11489(6)	0.65595(15)	0.0318	1.0000
H11	0.56350(13)	0.24468(7)	0.07314(16)	0.0305	1.0000
H21	0.60410(13)	0.13588(7)	0.00303(16)	0.0326	1.0000
H31	0.50756(12)	0.04477(7)	0.08085(15)	0.0272	1.0000
H51	0.33340(12)	0.17069(6)	0.32320(16)	0.0256	1.0000
H61	0.42740(13)	0.26152(7)	0.23166(16)	0.0290	1.0000
H131	0.33843(12)	0.15989(6)	0.55235(16)	0.0247	1.0000
H141	0.24876(13)	0.25848(7)	0.62780(17)	0.0317	1.0000
H151	0.03957(14)	0.27914(7)	0.52177(17)	0.0309	1.0000
H171	0.16600(13)	0.24620(8)	0.34549(19)	0.0377	1.0000
H181	0.29101(13)	0.17232(9)	0.15807(19)	0.0395	1.0000
H191	0.20466(13)	0.07254(8)	0.08829(17)	0.0325	1.0000
H201	0.00245(12)	0.04872(7)	0.19832(16)	0.0259	1.0000
H4	0.21365(11)	0.05265(6)	0.64633(13)	0.0318	1.0000
H3	0.28173(11)	0.01492(6)	0.68841(13)	0.0320	1.0000
H2	0.14552(11)	0.09639(7)	0.11994(14)	0.0671	1.0000
H223	0.05474(16)	0.08348(10)	0.3665(2)	0.0637	1.0000
H221	0.02693(16)	0.15254(10)	0.2641(2)	0.0638	1.0000
H222	0.05321(16)	0.08565(10)	0.1760(2)	0.0640	1.0000

Paramètres thermiques

Label	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0.0264(6)	0.0277(7)	0.0230(6)	-0.0059(5)	0.0048(5)	0.0091(5)
C2	0.0235(6)	0.0358(7)	0.0210(6)	0.0006(5)	0.0098(5)	0.0041(5)
C3	0.0245(6)	0.0232(6)	0.0204(6)	0.0050(5)	0.0070(5)	0.0013(5)
C4	0.0159(5)	0.0164(5)	0.0170(5)	-0.0007(4)	0.0025(4)	0.0012(4)
C5	0.0220(6)	0.0180(6)	0.0223(6)	-0.0020(5)	0.0085(5)	-0.0020(5)
C6	0.0284(7)	0.0163(5)	0.0263(6)	-0.0024(5)	0.0056(5)	0.0011(5)
C7	0.0137(5)	0.0153(5)	0.0195(5)	-0.0002(4)	0.0037(4)	-0.0017(4)
C8	0.0177(5)	0.0150(5)	0.0181(6)	0.0019(4)	0.0039(4)	0.0015(4)
C9	0.0235(6)	0.0173(5)	0.0204(6)	-0.0010(5)	0.0064(5)	0.0002(5)
C10	0.0171(5)	0.0148(5)	0.0180(5)	0.0002(4)	0.0032(4)	-0.0019(4)
C11	0.0172(5)	0.0180(5)	0.0171(5)	0.0005(4)	0.0037(4)	0.0000(4)
C12	0.0197(5)	0.0134(5)	0.0187(5)	0.0011(4)	0.0061(4)	0.0020(4)
C13	0.0206(6)	0.0189(6)	0.0227(6)	-0.0002(5)	0.0025(5)	-0.0007(5)

C14	0.0326(7)	0.0177(6)	0.0255(7)	-0.0045(5)	0.0039(5)	-0.0015(5)
C15	0.0344(7)	0.0175(6)	0.0267(7)	-0.0025(5)	0.0082(6)	0.0065(5)
C16	0.0243(6)	0.0207(6)	0.0213(6)	0.0021(5)	0.0075(5)	0.0053(5)
C17	0.0266(7)	0.0329(7)	0.0333(7)	0.0009(6)	0.0075(6)	0.0123(6)
C18	0.0191(6)	0.0439(9)	0.0346(8)	0.0017(7)	0.0028(6)	0.0061(6)
C19	0.0223(6)	0.0346(7)	0.0258(6)	-0.0008(6)	0.0016(5)	-0.0028(6)
C20	0.0214(6)	0.0222(6)	0.0229(6)	-0.0014(5)	0.0050(5)	-0.0010(5)
C21	0.0184(6)	0.0171(5)	0.0174(5)	0.0025(4)	0.0047(4)	0.0014(4)
C22	0.0409(9)	0.0443(9)	0.0390(9)	0.0004(7)	0.0128(7)	0.0028(7)
O1	0.0297(5)	0.0192(4)	0.0219(4)	0.0054(4)	0.0086(4)	0.0071(4)
O2	0.0415(7)	0.0626(8)	0.0275(5)	-0.0125(5)	0.0092(5)	0.0130(6)
N1	0.0214(5)	0.0168(5)	0.0182(5)	0.0009(4)	0.0057(4)	0.0026(4)
N2	0.0178(4)	0.0142(5)	0.0172(5)	-0.0003(4)	0.0047(4)	0.0019(4)
N3	0.0350(6)	0.0204(5)	0.0192(5)	0.0032(4)	0.0107(5)	0.0076(4)
N4	0.0401(7)	0.0244(6)	0.0269(6)	0.0052(5)	0.0024(5)	0.0051(5)

Distances

C1	C2	1.379(2)Å	C1	C6	1.3825(19)Å
C1	H11	0.939Å	C2	C3	1.3845(19)Å
C2	H21	0.942Å	C3	C4	1.3884(18)Å
C3	H31	0.959Å	C4	C5	1.3918(17)Å
C4	C7	1.4826(16)Å	C5	C6	1.3836(17)Å
C5	H51	0.954Å	C6	H61	0.939Å
C7	C8	1.4012(17)Å	C7	N1	1.3213(15)Å
C8	C9	1.4197(17)Å	C8	C10	1.4083(16)Å
C9	N4	1.1442(17)Å	C10	N2	1.3592(15)Å
C10	N3	1.3136(16)Å	C11	O1	1.2220(15)Å
C11	N1	1.3610(16)Å	C11	N2	1.4193(15)Å
C12	C13	1.3610(17)Å	C12	C21	1.4183(17)Å
C12	N2	1.4468(15)Å	C13	C14	1.4091(18)Å
C13	H131	0.953Å	C14	C15	1.358(2)Å
C14	H141	0.945Å	C15	C16	1.4144(19)Å
C15	H151	0.942Å	C16	C17	1.4173(18)Å
C16	C21	1.4171(17)Å	C17	C18	1.360(2)Å
C17	H171	0.945Å	C18	C19	1.408(2)Å
C18	H181	0.953Å	C19	C20	1.3663(19)Å

C19	H191	0.949Å		C20	C21	1.4117(17)Å
C20	H201	0.951Å		C22	O2	1.399(2)Å
C22	H223	0.978Å		C22	H221	0.984Å
C22	H222	0.978Å		O2	H2	0.862Å
N3	H4	0.886Å		N3	H3	0.902Å

Angles

C2	C1	C6	120.39(12)°	C2	C1	H11	120.372°
C6	C1	H11	119.237°	C1	C2	C3	119.82(12)°
C1	C2	H21	121.381°	C3	C2	H21	118.798°
C2	C3	C4	120.34(12)°	C2	C3	H31	120.220°
C4	C3	H31	119.431°	C3	C4	C5	119.38(11)°
C3	C4	C7	119.79(11)°	C5	C4	C7	120.82(11)°
C4	C5	C6	120.11(12)°	C4	C5	H51	120.138°
C6	C5	H51	119.748°	C1	C6	C5	119.93(12)°
C1	C6	H61	119.860°	C5	C6	H61	120.206°
C4	C7	C8	119.82(11)°	C4	C7	N1	116.87(11)°
C8	C7	N1	123.31(11)°	C7	C8	C9	122.81(11)°
C7	C8	C10	118.85(11)°	C9	C8	C10	118.18(11)°
C8	C9	N4	176.89(14)°	C8	C10	N2	116.81(10)°
C8	C10	N3	122.65(11)°	N2	C10	N3	120.54(11)°
O1	C11	N1	123.42(11)°	O1	C11	N2	117.15(11)°
N1	C11	N2	119.40(10)°	C13	C12	C21	122.36(11)°
C13	C12	N2	118.39(11)°	C21	C12	N2	119.25(10)°
C12	C13	C14	119.68(12)°	C12	C13	H131	119.533°
C14	C13	H131	120.780°	C13	C14	C15	120.10(12)°
C13	C14	H141	120.190°	C15	C14	H141	119.709°
C14	C15	C16	121.06(12)°	C14	C15	H151	119.818°
C16	C15	H151	119.117°	C15	C16	C17	122.00(12)°
C15	C16	C21	119.69(12)°	C17	C16	C21	118.31(12)°
C16	C17	C18	120.96(13)°	C16	C17	H171	117.743°
C18	C17	H171	121.296°	C17	C18	C19	120.58(13)°
C17	C18	H181	120.202°	C19	C18	H181	119.213°
C18	C19	C20	120.03(13)°	C18	C19	H191	120.571°
C20	C19	H191	119.398°	C19	C20	C21	120.62(12)°
C19	C20	H201	118.783°	C21	C20	H201	120.598°

C12	C21	C16	117.09(11)°	C12	C21	C20	123.43(11)°
C16	C21	C20	119.47(11)°	O2	C22	H223	105.889°
O2	C22	H221	110.761°	H223	C22	H221	110.665°
O2	C22	H222	109.730°	H223	C22	H222	110.921°
H221	C22	H222	108.859°	C22	O2	H2	109.491°
C7	N1	C11	118.98(10)°	C10	N2	C11	122.13(10)°
C10	N2	C12	119.81(10)°	C11	N2	C12	117.93(10)°
C10	N3	H4	122.431°	C10	N3	H3	118.296°
H4	N3	H3	118.977°				

2. Données cristallographiques du composé 3h

$a = 10.5511(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$

$b = 14.2950(5) \text{ \AA}$ $\beta = 93.184(3)^\circ$

$c = 10.9120(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$

Volume	1643.29(10) \AA^3	Système cristallin	Monoclinique
Groupe de space	P 1 2 ₁ /c 1	Z =	4
Formule	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	M _r	334.38
Cell determined from	7950 reflections	Cell θ range =	3 - 29°
Temperature	180K		
Shape	block		
Couleur	incolore	Dimension du cristal (mm ³)	0.20 × 0.20 × 0.20 mm
D _x	1.35	F000	704.000
μ	0.091 mm ⁻¹		
Absorption correction	multi-scan		
T _{min}	0.92	T _{max}	0.98

Collecte des données

Diffractometer	XCALIBUR
Scan type	ϕ and ω scans
Reflections measured	14902
Independent reflections	4408
Rint	0.0302
θ_{max}	29.1678
h =	-14 → 14

k = -19 → 18
l = -13 → 14

Raffinement

$\Delta\rho_{\min} = -0.22 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\max} = 0.39 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 Reflections used 2930
 Cutoff: I > 3.00 σ (I)
 Parameters refined 226
 S = 1.11
 R-factor 0.043
 weighted R-factor 0.046
 $\Delta/\sigma_{\max} = 0.0004$
 Refinement on F
 $w = w' \times [1 - (\Delta F_{\text{obs}} / 6 \times \Delta F_{\text{est}})^2]^2$
 $w' = [P_0 T_0'(x) + P_1 T_1'(x) + \dots P_{n-1} T_{n-1}'(x)]^{-1}$,
 where P_i are the coefficients of a Chebychev series in $t_i(x)$, and $x = F_{\text{calc}}/F_{\text{calcmax}}$.
 $P_0 - P_{n-1} = 10.7 - 5.52 \text{ } 8.41$

Paramètres

Label	x	y	z	U _{iso/equiv}	Occupancy
C1	1.53474(16)	0.67513(13)	0.25815(16)	0.0305	1.0000
C2	1.43051(15)	0.66472(11)	0.17088(14)	0.0223	1.0000
C3	1.30750(15)	0.69194(11)	0.20424(13)	0.0238	1.0000
C4	1.21036(14)	0.68275(11)	0.12499(13)	0.0212	1.0000
C5	1.23462(13)	0.64279(10)	0.00972(13)	0.0174	1.0000
C6	1.35752(14)	0.61445(12)	0.02434(14)	0.0241	1.0000
C7	1.45467(14)	0.62623(12)	0.05459(15)	0.0257	1.0000
C8	1.13071(12)	0.63409(10)	0.07537(12)	0.0159	1.0000
C9	0.96899(13)	0.70873(10)	0.17377(13)	0.0159	1.0000
C10	1.00964(13)	0.54355(10)	0.21484(12)	0.0160	1.0000
C11	1.10555(13)	0.54821(10)	0.12957(13)	0.0174	1.0000
C12	1.16382(14)	0.46423(11)	0.09243(14)	0.0211	1.0000
C13	0.82563(12)	0.61850(10)	0.29772(13)	0.0164	1.0000
C14	0.82095(14)	0.66416(11)	0.40869(14)	0.0209	1.0000
C15	0.70834(15)	0.66396(12)	0.46813(15)	0.0261	1.0000

C16	0.60310(15)	0.61825(12)	0.41636(16)	0.0275	1.0000
C17	0.60935(15)	0.57199(12)	0.30569(16)	0.0266	1.0000
C18	0.72084(14)	0.57236(11)	0.24471(14)	0.0219	1.0000
C19	0.75902(19)	0.41067(14)	0.5357(2)	0.0399	1.0000
N1	1.06739(11)	0.71182(9)	0.09774(11)	0.0179	1.0000
N2	0.94031(11)	0.62220(8)	0.23050(11)	0.0158	1.0000
N3	0.98682(12)	0.46710(9)	0.27704(12)	0.0223	1.0000
N4	1.20607(15)	0.39575(10)	0.05873(15)	0.0330	1.0000
O1	0.90679(10)	0.77748(7)	0.19770(10)	0.0222	1.0000
O2	0.87664(12)	0.39746(9)	0.48558(12)	0.0350	1.0000
H1	0.92939(12)	0.46633(9)	0.33363(12)	0.0277	1.0000
H2	1.03451(12)	0.41702(9)	0.26796(12)	0.0282	1.0000
H11	1.54771(16)	0.61715(13)	0.30130(16)	0.0480	1.0000
H12	1.51200(16)	0.72258(13)	0.31903(16)	0.0481	1.0000
H13	1.61301(16)	0.69318(13)	0.21642(16)	0.0480	1.0000
H21	0.88971(12)	0.34121(9)	0.46319(12)	0.0555	1.0000
H31	1.29011(15)	0.71836(11)	0.28323(13)	0.0292	1.0000
H41	1.12673(14)	0.70432(11)	0.14889(13)	0.0262	1.0000
H61	1.37526(14)	0.58743(12)	0.10289(14)	0.0293	1.0000
H71	1.53868(14)	0.60926(12)	0.02897(15)	0.0323	1.0000
H141	0.89483(14)	0.69466(11)	0.44236(14)	0.0265	1.0000
H151	0.70506(15)	0.69541(12)	0.54426(15)	0.0325	1.0000
H161	0.52607(15)	0.61893(12)	0.45604(16)	0.0330	1.0000
H171	0.53898(15)	0.53969(12)	0.27107(16)	0.0337	1.0000
H181	0.72682(14)	0.54110(11)	0.16858(14)	0.0269	1.0000
H191	0.75563(19)	0.37808(14)	0.6145(2)	0.0625	1.0000
H192	0.74993(19)	0.47712(14)	0.5508(2)	0.0623	1.0000
H193	0.69104(19)	0.38882(14)	0.4790(2)	0.0634	1.0000

Paramètres thermiques

Label	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	0.0299(8)	0.0342(9)	0.0289(8)	-0.0030(7)	0.0155(7)	-0.0045(7)
C2	0.0240(7)	0.0202(7)	0.0238(7)	-0.0039(6)	0.0106(6)	-0.0039(6)
C3	0.0286(8)	0.0262(8)	0.0169(7)	0.0016(6)	0.0043(6)	-0.0003(6)
C4	0.0207(7)	0.0228(7)	0.0202(7)	0.0008(5)	0.0025(5)	0.0022(6)
C5	0.0179(6)	0.0166(7)	0.0182(6)	-0.0016(5)	0.0047(5)	-0.0007(5)

C6	0.0208(7)	0.0302(8)	0.0216(7)	0.0058(6)	0.0032(6)	0.0014(6)
C7	0.0165(6)	0.0347(9)	0.0265(8)	0.0023(6)	0.0050(6)	0.0012(6)
C8	0.0140(6)	0.0184(7)	0.0154(6)	-0.0007(5)	0.0016(5)	-0.0016(5)
C9	0.0152(6)	0.0145(6)	0.0180(6)	-0.0003(5)	0.0022(5)	-0.0017(5)
C10	0.0160(6)	0.0154(6)	0.0168(6)	-0.0011(5)	0.0026(5)	-0.0007(5)
C11	0.0171(6)	0.0169(7)	0.0187(6)	-0.0003(5)	0.0044(5)	0.0012(5)
C12	0.0208(6)	0.0204(7)	0.0230(7)	0.0032(6)	0.0088(5)	0.0012(6)
C13	0.0149(6)	0.0154(6)	0.0194(6)	0.0012(5)	0.0052(5)	0.0007(5)
C14	0.0188(6)	0.0227(7)	0.0215(7)	-0.0031(5)	0.0044(5)	-0.0016(6)
C15	0.0265(8)	0.0282(8)	0.0246(7)	-0.0051(6)	0.0099(6)	-0.0001(6)
C16	0.0190(7)	0.0317(9)	0.0328(8)	0.0033(7)	0.0109(6)	0.0021(6)
C17	0.0182(7)	0.0292(8)	0.0323(8)	0.0009(7)	0.0007(6)	-0.0055(6)
C18	0.0219(7)	0.0235(7)	0.0207(7)	-0.0020(6)	0.0042(6)	-0.0020(6)
C19	0.0390(10)	0.0366(10)	0.0459(11)	0.0051(8)	0.0174(8)	0.0085(8)
N1	0.0174(6)	0.0162(6)	0.0205(6)	0.0004(5)	0.0043(4)	-0.0005(4)
N2	0.0154(5)	0.0149(5)	0.0176(5)	-0.0006(4)	0.0059(4)	-0.0001(4)
N3	0.0239(6)	0.0169(6)	0.0272(6)	0.0032(5)	0.0114(5)	0.0028(5)
N4	0.0374(8)	0.0231(7)	0.0403(8)	0.0028(6)	0.0180(7)	0.0061(6)
O1	0.0238(5)	0.0158(5)	0.0278(5)	0.0001(4)	0.0082(4)	0.0021(4)
O2	0.0364(7)	0.0223(6)	0.0483(8)	-0.0002(5)	0.0188(6)	0.0007(5)

Distances

C1	C2	1.502(2)Å	C1	H11	0.967Å
C1	H12	0.970Å	C1	H13	0.956Å
C2	C3	1.384(2)Å	C2	C7	1.394(2)Å
C3	C4	1.383(2)Å	C3	H31	0.950Å
C4	C5	1.392(2)Å	C4	H41	0.957Å
C5	C6	1.389(2)Å	C5	C8	1.4808(18)Å
C6	C7	1.385(2)Å	C6	H61	0.949Å
C7	H71	0.946Å	C8	C11	1.3946(19)Å
C8	N1	1.3261(18)Å	C9	N1	1.3652(18)Å
C9	N2	1.4232(17)Å	C9	O1	1.2181(17)Å
C10	C11	1.4138(18)Å	C10	N2	1.3573(18)Å
C10	N3	1.3157(18)Å	C11	C12	1.418(2)Å
C12	N4	1.145(2)Å	C13	C14	1.379(2)Å
C13	C18	1.386(2)Å	C13	N2	1.4504(16)Å

C14	C15	1.385(2)Å	C14	H141	0.949Å
C15	C16	1.382(2)Å	C15	H151	0.947Å
C16	C17	1.382(2)Å	C16	H161	0.942Å
C17	C18	1.383(2)Å	C17	H171	0.936Å
C18	H181	0.949Å	C19	O2	1.396(2)Å
C19	H191	0.980Å	C19	H192	0.970Å
C19	H193	0.972Å	N3	H1	0.889Å
N3	H2	0.884Å	O2	H21	0.854Å

Angles

C2	C1	H11	110.632°	C2	C1	H12	109.970°
H11	C1	H12	107.590°	C2	C1	H13	111.610°
H11	C1	H13	108.752°	H12	C1	H13	108.166°
C1	C2	C3	120.96(15)°	C1	C2	C7	120.88(15)°
C3	C2	C7	118.16(13)°	C2	C3	C4	121.69(14)°
C2	C3	H31	118.788°	C4	C3	H31	119.518°
C3	C4	C5	119.89(14)°	C3	C4	H41	120.191°
C5	C4	H41	119.919°	C4	C5	C6	118.90(13)°
C4	C5	C8	119.71(13)°	C6	C5	C8	121.36(13)°
C5	C6	C7	120.68(14)°	C5	C6	H61	119.639°
C7	C6	H61	119.681°	C2	C7	C6	120.66(14)°
C2	C7	H71	119.425°	C6	C7	H71	119.906°
C5	C8	C11	120.32(12)°	C5	C8	N1	116.31(12)°
C11	C8	N1	123.35(12)°	N1	C9	N2	118.66(12)°
N1	C9	O1	122.76(13)°	N2	C9	O1	118.55(12)°
C11	C10	N2	117.02(12)°	C11	C10	N3	122.47(13)°
N2	C10	N3	120.51(12)°	C8	C11	C10	118.73(13)°
C8	C11	C12	121.88(12)°	C10	C11	C12	119.06(13)°
C11	C12	N4	176.80(18)°	C14	C13	C18	121.68(13)°
C14	C13	N2	119.89(12)°	C18	C13	N2	118.35(12)°
C13	C14	C15	118.93(14)°	C13	C14	H141	119.257°
C15	C14	H141	121.816°	C14	C15	C16	120.03(14)°
C14	C15	H151	118.946°	C16	C15	H151	121.028°
C15	C16	C17	120.49(14)°	C15	C16	H161	120.099°
C17	C16	H161	119.405°	C16	C17	C18	120.11(15)°
C16	C17	H171	120.905°	C18	C17	H171	118.981°

C13	C18	C17	118.76(14)°	C13	C18	H181	119.961°
C17	C18	H181	121.277°	O2	C19	H191	110.826°
O2	C19	H192	107.316°	H191	C19	H192	107.890°
O2	C19	H193	110.357°	H191	C19	H193	110.104°
H192	C19	H193	110.279°	C8	N1	C9	119.52(12)°
C9	N2	C10	122.42(11)°	C9	N2	C13	117.08(11)°
C10	N2	C13	120.27(12)°	C10	N3	H1	121.334°
C10	N3	H2	119.562°	H1	N3	H2	118.823°
C19	O2	H21	113.613°				

3. Données cristallographiques du composé 3v

Formule	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	334.37
Dimension du cristal (mm ³)	0.40 x 0.10 x 0.10
Système cristallin	Monoclinique
Groupe spatial	P2(1)/c
a (Å)	11.1791(2)
b (Å)	17.1171(3)
c (Å)	9.9706(2)
α (°)	90
β (°)	115.7440(10)
γ (°)	90
Volume Å ³	1718.54(6)
Z	4
Densité (calc) (Mg/m ³)	1.292
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.087
F(000)	704
Température (K)	180(2)
Données / contraintes / paramètres	3464 / 0 / 298
Domaine h	-13<=h<=13
k	-21<=k<=21
l	-12<=l<=12
Domaine θ (°)	5.10 à 26.37

Réflexions mesurées	26941
Réflexions indépendantes	3464 [R(int) = 0.0334]
R final [I>2 sigma(I)]	R1 = 0.0408, wR2 = 0.1004
R (toutes les données)	R1 = 0.0574, wR2 = 0.1111
$\Delta\rho$ final (max/min)	0.237 et -0.172

Distances (Å)

C(6)-C(7)	1.394(2)
C(7)-C(8)	1.387(2)
C(8)-C(9)	1.384(3)
C(9)-C(10)	1.370(3)
C(10)-C(11)	1.399(2)
C(11)-C(12)	1.477(3)
C(13)-C(14)	1.394(2)
C(13)-C(18)	1.396(2)
C(14)-C(15)	1.385(2)
C(15)-C(16)	1.393(2)
C(16)-C(17)	1.388(2)
C(16)-C(19)	1.505(2)
C(17)-C(18)	1.382(2)

Angles (°)

C(4)-N(1)-C(1)	120.04(13)	C(9)-C(10)-C(11)	122.18(19)
C(2)-N(2)-C(1)	121.74(12)	C(6)-C(11)-C(10)	115.98(17)
C(2)-N(2)-C(6)	119.26(12)	C(6)-C(11)-C(12)	121.39(15)
C(1)-N(2)-C(6)	119.00(12)	C(10)-C(11)-C(12)	122.63(17)
O(1)-C(1)-N(1)	122.84(14)	C(14)-C(13)-C(18)	118.42(14)
O(1)-C(1)-N(2)	117.84(13)	C(14)-C(13)-C(4)	119.37(14)
N(1)-C(1)-N(2)	119.32(13)	C(18)-C(13)-C(4)	122.22(13)
N(3)-C(2)-N(2)	119.56(13)	C(15)-C(14)-C(13)	120.35(15)
N(3)-C(2)-C(3)	122.83(14)	C(14)-C(15)-C(16)	121.22(16)
N(2)-C(2)-C(3)	117.59(13)	C(17)-C(16)-C(15)	118.14(15)
C(4)-C(3)-C(2)	118.73(13)	C(17)-C(16)-C(19)	121.04(17)
C(4)-C(3)-C(5)	123.73(13)	C(15)-C(16)-C(19)	120.81(17)
C(2)-C(3)-C(5)	117.20(13)	C(18)-C(17)-C(16)	121.06(16)
N(1)-C(4)-C(3)	122.46(13)	C(17)-C(18)-C(13)	120.76(15)
N(1)-C(4)-C(13)	116.08(13)		
C(3)-C(4)-C(13)	121.45(13)		
N(4)-C(5)-C(3)	176.17(16)		
C(11)-C(6)-C(7)	123.00(15)		
C(11)-C(6)-N(2)	119.05(14)		
C(7)-C(6)-N(2)	117.92(14)		
C(10)-C(9)-C(8)	120.63(17)		